AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
VORSTAND: PROFESSOR DR. SCHITTENHELM

ÜBER STERCOBILIN UND UROBILIN IX α

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VERFASST UND EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

BAYERISCHEN LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

DR.-ING. HANS HALBACH
HÖRDE I. W.

MÜNCHEN 1938

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G., WÜRZBURG

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Professor Dr. *A. Schittenhelm*

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus:
„Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde", 55. Band, 1938.
Verlag von Julius Springer, Berlin.

Inhalt.

Seite

Literatur 1
1. Gibt es einen Dualismus der Urobiline? 5
2. Ursprung der Urobiline 9
3. Der Chemismus der Gallenfarbstoffbildung 12
4. Die normale und pathologische Stercobilinproduktion 14
5. Der Ort der Urobilinbildung 15
   a) Die Theorien von der Urobilinogenie 15
   b) Enterohepatische Urobilinogenie und Stercobilinbildungsstätte 17
   c) Stercobilinbildung bei hämolytischen Krankheiten 25
6. Urobilinähnliche Farbstoffe im Blutfarbstoffwechsel 26

Literatur.

Adler, A.: Zur Theorie der Urobilinogenie. Klin. Wschr. **1922 II**, 2505.

— Eine neue Methode der exakt-quantitativen Urobilinogen- (Mesobilirubinogen-) Bestimmung in Harn und Stuhl. Dtsch. Arch. klin. Med. **154**, 238 (1927).

— Die Leber als Excretionsorgan für den Gallenfarbstoff. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 4, S. 785.

— u. M. Bressel: Urobilinogenbestimmung in Stuhl und Harn mittels der neuen Extraktionsmethode. Dtsch. Arch. klin. Med. **155**, 326 (1927).

— u. B. zu Jeddeloh: Zur feineren Diagnostik von Leber- und Gallenwegserkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 282 (1929).

— u. M. Sachs: Die Urobilinausscheidung in Stuhl und Harn bei verschiedenartiger einseitiger Ernährung. Z. exper. Med. **31**, 398 (1923).

Adler, H. u. F. Reimann: Beitrag zur Funktionsprüfung des retikulo-endothelialen Apparates. Z. exper. Med. **47**, 617 (1925).

Anselmino, K. J. u. F. Hoffmann: Die Ursachen des Icterus neonatorum. Arch. Gynäk. **143**, 477 (1931).

Aschoff, L.: Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. Klin. Wschr. **1924 I**, 961.

— Über die verschiedenen Auswirkungen des Bilirubins I und Bilirubins II auf den übrigen Organismus. Med. Klin. **1932 II**, 1553.

— Über Gallenfarbstoffbildung und Gelbsucht. Klin. Wschr. **1932 II**, 1620.

Bang, O.: Klinische Urobilinstudien. Oslo 1929. — Klin. Wschr. **1930 I**, 227.

Bartha, J. u. D. Görög: Splenomegalia haemolytica mit paroxysmaler Haemoglobinurie. Virchows Arch. **273**, 266 (1929).

Belonogowa, N. S.: Über den Blutumsatz bei verschiedenen Anämieen und die Beeinflussung derselben durch die Behandlung mit Bluttransfusion, Salvarsan, Arsen, Eisen und Leberdiät. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 297 (1928).

Bendien, M. u. J. Snapper: Weitere Untersuchungen über die Bindung der Serumkolloide mittels für Eiweiß durchlässiger Ultrafilter. II. Mitt. Biochem. Z. **261**, 1 (1933).

Bennhold, H.: Über die Anpassung der Serumeiweißkörper an die Transportnotwendigkeiten im kranken Organismus. Verh. Kongr. inn. Med. **1930**, 353.

BILLI, A., L. HEILMEYER u. F. PFOTENHAUER: Harnfarbstoffausscheidung und Darmfäulnis. II. Mitt. Z. exper. Med. **91**, 720 (1933).
BINGOLD, K.: Über das Schicksal des überalterten Blutfarbstoffs im Organismus. Z. exper. Med. **99**, 325 (1936).
BJØRN-HANSEN, H.: Über die paroxysmale Kältehämoglobinurie. Acta med. scand. (Stockh.) **88**, 129 (1936).
BLANKENHORN, M. A.: Blood urobilin. J. of biol. Chem. **80**, 477 (1928).
BORK, K.: Zur Lehre von der allgemeinen Haemochromatose. Virchows Arch. **269**, 178 (1928).
BRUGSCH, J. TH.: Untersuchungen des quantitativen Porphyrinstoffwechsels beim gesunden und kranken Menschen. II. Mitt. Z. exper. Med. **95**, 482 (1934).
BRUGSCH, TH. u. K. KAWASHIMA: Der Einfluß von Hämatoporphyrin, Hämin und Urobilin auf die Gallenfarbstoffbildung. Z. exper. Path. u. Ther. **8**, 645 (1911).
BRULÉ, M. et H. GARBAN: Recherches sur les Ictères. Paris 1922.
CZIKE, A. v.: Über Gallenfarbstoffbildung in vitro. Dtsch. Arch. klin. Med. **164**, 236 (1929).
DOLJANSKI, L. u. O. KOCH: Der Blutfarbstoff und die lebende Zelle. III. Mitt. Virchows Arch. **291**, 397 (1933).
DUESBERG, R.: Über die biologischen Beziehungen des Hämoglobins zu Bilirubin und Hämatin bei normalen und pathologischen Zuständen des Menschen. Arch. f. exper. Path. **174**, 305 (1933).
DYMSCHITZ, J. u. G. FRENCKELL: Über die SCHLESINGERsche Fluorescenz in den Venen innerer Organe. Pflügers Arch. **220**, 623 (1928).
EHLERT, H. u. F. FRETWURST: Urobilinogenwerte im Stuhl und ihre differentialdiagnostische Bedeutung. Klin. Wschr. **1935 II**, 1654.
EHRSTRÖM, M.: Blutstoffwechsel und Urobilinurie bei Herzinsuffizienz. Acta med. scand. (Stockh.) **88**, 517 (1936).
ENDERLEN, E., S. J. THANNHAUSER u. M. JENKE: Die Einwirkung der Leberexstirpation bei Hunden auf den Cholesterinstoffwechsel. Arch. f. exper. Path. **120**, 16 (1926).
EPPINGER, H.: Zur Pathologie der Milzfunktion. Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1509.
— Die hepatolienalen Erkrankungen, 1920.
— Leberkrankheiten, 1937.
— u. D. CHARNAS: Was lehren uns quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl? Z. klin. Med. **78**, 387 (1913).
ERNST, Z. u. J. FÖRSTER: Untersuchungen über extrahepatogene Gallenfarbstoffbildung an überlebenden Organen. IV. Mitt. Biochem. Z. **157**, 492 (1925).
— u. E. HALLAY: Zur Frage der Bilirubinbildung durch Fermente und Bakterien. Z. exper. Med. **78**, 325 (1931).
FELIX, K. u. H. MOEBUS: Das Verhalten von Urobilinogen in der Leber. Hoppe-Seylers Z. **236**, 230 (1935).
FIESSINGER, N. et H. WALTHER: L'Exploration fonctionelle du foie et l'insuffisance hépatique. Paris 1925.
FISCHER, H.: Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. I. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **73**, 204 (1911).
— u. H. HALBACH: Über die Konstitution des Stercobilins. Hoppe-Seylers Z. **238**, 59 (1936).
— u. K. HERRLE: Einwirkung von Licht auf Porphyrine (I. Mitt.). Überführung von Aetioporphyrin I in bilirubinoide Farbstoffe. Hoppe-Seylers Z. **251**, 85 (1938).
— u. H. LIBOWITZKY: Auftreten von Uro- bzw. Koproporphyrin I bei akuter Porphyrie. Hoppe-Seylers Z. **241**, 220 (1937).
— — Überführung von Kopro-hämin I in Kopro-glaukobilin. Hoppe-Seylers Z. **251**, 198 (1938).
— u. FR. MEYER-BETZ: Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. II. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **75**, 232 (1911).
— — Über das Verhalten des Hemibilirubins beim Gesunden und Leberkranken. Münch. med. Wschr. **1912 I**, 799.
— u. A. MÜLLER: Über die Pentdyopent-Reaktion I. Hoppe-Seylers Z. **246**, 43 (1937).
— u. H. ORTH: Die Chemie des Pyrrols, Bd. 2/1. Leipzig 1937.
— u. W. ZERWECK: Über den Harnfarbstoff bei normalen und pathologischen Verhältnissen und seine lichtschützende Wirkung. Zugleich einige Beiträge zur Kenntnis der Porphyrinurie. Hoppe-Seylers Z. **137**, 176 (1924).

Fischler, F.: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1925.
— u. F. Ottensoser: Zur Theorie der Urobilinentstehung. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 305 (1925).
Fowweather, F. S.: Bilirubin and the van den Bergh-reaction. Biochemic. J. **26**, 165 (1932).
Franke, K.: Klinische und lebendmikroskopische Untersuchungen der gestörten Leberfunktion. Z. klin. Med. **130**, 193 (1936).
Gänsslen, M., E. Zipperlen u. E. Schüz: Die hämolytische Konstitution. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 1 (1925).
Gitter, A. u. L. Heilmeyer: Klinische Farbmessungen XI. Z. exper. Med. **77**, 594 (1931).
Gilbert, Herrscher et Lereboullet: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1907**.
Goldschmidt-Schulhoff, L. u. A. Adler: Über das Vorkommen von Urobilin im Stuhl und Harn von Neugeborenen. Zbl. ges. Gynäk. **1924**, 1520.
Halbach, H.: Über die Konstitution des Stercobilins. Diss. Techn. Hochschule München 1936.
Heilmeyer, L.: Blutfarbstoffwechselstudien I. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 123 (1931).
— Blutfarbstoffwechselstudien V. Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 628 (1932).
— u. W. Krebs: Über krystallisiertes Urobilin. Hoppe-Seylers Z. **228**, 33 (1934).
— u. W. Ohlig: Über Urobilin im Blut. Klin. Wschr. **1936 II**, 1124.
— u. F. Pfotenhauer: Harnfarbstoffausscheidung und Darmfäulnis. I. Mitt. Z. exper. Med. **91**, 714 (1933).
Held: Über experimentelle Beeinflussung des Bilirubinstoffwechsels. Klin. Wschr. **1933 I**, 365.
Herzfeld, E. u. A. Haemmerli: Die Galle im Stoffwechsel. II. Mitt. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 164.
Hildebrandt, W.: Studien über Urobilinurie und Ikterus. Z. klin. Med. **59**, 351 (1906).
Hoesch, K.: Zur Urobilinogenurie. Biochem. Z. **167**, 107 (1925).
Hoffmann: Zur Klinik des Ikterus. Münch. med. Wschr. **1924 I**, 630.
Hughes, T. A.: The origin of urobilin in persons who have suffered from chronic malaria. Indian J. med. Res. **14**, 157 (1926).
Jeney, A. v.: Über die unmittelbare Wirkung der Gallenbestandteile auf das Knochenmark. Virchows Arch. **280**, 306 (1931).
Jones, Ch. M. and B. B.: A study of hemoglobin metabolism in paroxysmal hemoglobinuria. Arch. int. Med. **29**, 669 (1922).
Kämmerer, H. u. K. Miller: Zur enterogenen Urobilinbildung. Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 318 (1923).
Kaznelson, P.: Beobachtungen über paroxysmale Kältehämoglobinurie und Kälteikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 46 (1922).
Kimura, T.: Untersuchungen der menschlichen Blasengalle. Dtsch. Arch. klin. Med. **79**, 274 (1904).
Kühl, G.: Untersuchungen über den Blutumsatz an einem Fall von allgemeiner Hämochromatose. Dtsch. Arch. klin. Med. **144**, 331 (1924).
Lemberg, R.: Transformation of haemins into bile pigments. Biochemic. J. **29**, 1322 (1935).
— and R. Wyndham: Reduction of biliverdin to bilirubin in tissues. Biochemic. J. **30**, 1147 (1936).
Lepel, G.: Zur Frage der Pathogenese des hämolytischen Ikterus. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 245 (1937).
Leube, W.: Verh. physik.-med. Ges. Würzburg **1888**.
Lichtenstein, A. u. A. J. L. Terwen: Über Blutmauserung und Urobilinausscheidung. Dtsch. Arch. klin. Med. **149**, 102 (1925).
Loeb, L. Farmer: Über das Vorkommen von Urobilinogen im Blutserum. Biochem. Z. **244**, 426 (1932).
Magnus-Levy, A.: Über die Säurebildung bei der Autolyse der Leber. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **2**, 261 (1902).
Mann, F. C. u. T. B. Magath: Die Wirkungen der totalen Leberexstirpation. Erg. Physiol. **23**, 212 (1924).
Marchiafava, E.: Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. Haematologica (Pavia) **3**, 63 (1932).

MASTER, MC. and R. ELMAN: Studies on urobilin physiology and pathology. III. J. of exper. Med. **41**, 719 (1925).
— — Studies on urobilin physiology and pathology. VI. J. of exper. Med. **43**, 753 (1926).
MELCHIOR, E., F. ROSENTHAL u. H. LICHT: Untersuchungen am leberlosen Säugetier. I. Mitt. Arch. f. exper. Path. **107**, 238 (1925).
MEYER, E. u. H. HEINELT: Über den Einfluß des Galleflusses und der Nahrungsaufnahme auf den Bilirubingehalt des Blutes und die Urobilinogenausscheidung mit dem Urin. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 94 (1923).
MORAWITZ, P.: Messung des Blutumsatzes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6/1, S. 203.
— u. G. KÜHL: Der Blutumsatz des Normalen unter verschiedenen Bedingungen (Arsen, Eisen, Fleisch). Klin. Wschr. **1925 I**, 7.
MÜLLER, F.: Über Ikterus. Verh. schles. Ges. vaterl. Kultur **1892**.
— Verh. Kongr. inn. Med. **1892**, 118.
NEUBAUER, O.: Über die Bedeutung der neuen EHRLICHschen Farbenreaktion (mit Dimethylaminobenzaldehyd). Münch. med. Wschr. **1903 II**, 1846.
NOTHHAAS, R.: Die Ableitung von Harnfarbstoff aus dem Hämoglobin. Klin. Wschr. **1933 II**, 1438.
— u. F. WIDENBAUER: Beziehungen zwischen Blutfarbstoff und Harnfarbstoff. Z. exper. Med. **93**, 644 (1934).
OHNO, Y.: Gibt es eine echte hämolytische Gelbsucht? Klin. Wschr. **1929 II**, 2188.
OSHIMA, M.: Clinical and experimental studies on the urobilin-bodies. IV. Jap. J. Gastroenterol. **3**, 137 (1931); V. **3**, 141 (1931); VI. **3**, 207 (1931); VII. **4**, 41 (1932); IX. **4**, 102 (1932).
OTTO, W. u. L. HEILMEYER: Klinische Farbmessungen. X. Mitt. Z. exper. Med. **77**, 144 (1931).
PASCHKIS, K. u. M. DIAMANT: Beiträge zur Pathologie der perniciösen Anämie. Z. klin. Med. **114**, 765 (1930).
— — Beiträge zur Pathologie der Erythraemie. Dtsch. Arch. klin. Med. **169**, 180 (1930).
PASSINI, F.: Über den Abbau der Gallenfarbstoffe durch streng anaerobisch wachsende, fäulniserregende Darmbakterien. Wien. klin. Wschr. **1922 I**, 219.
PEDERSEN, K. O. u. J. WALDENSTRÖM: Studien über das Bilirubin in Blut und Galle mit Hilfe von Elektrophorese und Ultrazentrifugierung. Hoppe-Seylers Z. **245**, 152 (1935).
RICH, A. R.: The formation of bile pigment from haemoglobin in tissue cultures. Bull. Hopkins Hosp. **35**, 406 (1924).
— The pathogenesis of the forms of jaundice. Bull. Hopkins Hosp. **47**, 338 (1930).
RÖMCKE, O. u. A. SCHRUMPF: Einige Urobilin- und Urobilinogenstudien. Z. exper. Med. **74**, 458 (1930).
ROSENTHAL, F.: Über eine neue Form von paroxysmaler Hämoglobinurie. Z. klin. Med. **119**, 449 (1932).
ROYER, M.: Rôle des organes dans la disparation de l'urobiline injectée dans le sang. C. r. Soc. Biol. Paris **99**, 1420 (1928).
— Die Urobilinurie nach der intravenösen Injektion von hämolysiertem Blut. Rev. Soc. argent. Biol. **8**, 305 (1932).
— et J. BERTRAND: L'urobiline chez le nouveau-né normal ou ictérique. C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 130 (1929).
SALÉN, E.: Der kausale Zusammenhang zwischen Lues und Kältehämoglobinurie. Acta med. scand. (Stockh.) **62**, 521 (1925).
— u. B. ENOCKSON: Urobilinstudien. II. Über die Bildungsstätte des Harnurobilins. Acta med. scand. (Stockh.) **66**, 366 (1927).
SCHALLY, A.: Beitrag zur Ätiologie der kryptogenetischen paroxysmalen Hämoglobinurie. Z. klin. Med. **127**, 697 (1935).
SCHILLER, W.: Zur Entstehung der Urobilinogenurie. Wien. Arch. inn. Med. **12**, 417 (1929).
SCHÖNHEIMER, R.: Über den roten Farbstoff der Herz- und Skelettmuskulatur. Hoppe-Seylers Z. **180**, 144 (1928).
SCHOLDERER, H.: Untersuchungen über die Resorption von Bilirubin aus dem Darm. Biochem. Z. **257**, 137 (1933).
SCHREUS, TH. u. C. CARRIÉ: Untersuchungen zum Gallenfarbstoffwechsel. II. Mitt. Klin. Wschr. **1934 II**, 1673.

Siedel, W. u. H. Fischer: Über die Konstitution des Bilirubins, Synthesen der Neo- und der Iso-neoxanthobilirubinsäure. Hoppe-Seylers Z. **214**, 153 (1933).
— u. E. Meier: Synthese des Urobilins (Urobilin-IX, α) sowie der isomeren Urobiline-III, α und-XIII, α. Hoppe-Seylers Z. **242**, 101 (1936).
Singer, K.: Studien zum Problem der Blutmauserung II. Z. exper. Med. **71**, 137 (1930).
— Studien zum Problem der Blutmauserung. III; IV. Z. exper. Med. **73**, 92, 97 (1930).
Strauss, H. u. L. Hahn: Über Urobilin im Duodenalsaft. Münch. med. Wschr. **1920 II**, 1286.
Sümegi, St., M. Csaba u. E. v. Balogh: Weitere Untersuchungen über Gallenfarbstoffbildung in Milzgewebskulturen. Virchows Arch. **293**, 320 (1934).
Verzár, F.: Die Rolle des Bilirubins bei der Regelung der roten Blutkörperchenzahl. Z. exper. Med. **68**, 475 (1929).
— A. v. Arvay, J. Peter u. H. Scholderer: Serum-Bilirubin und Erythropoese im Hochgebirge. Biochem. Z. **257**, 113 (1933).
Wakabayashi, E. u. K. Nakashima: An investigation on the relation between urobilinogen and the color of bile. Acta Scholae med. Kioto **9**, 343 (1927).
Walzel, P. u. O. Weltmann: Studien zur Gallensekretion bei einer Leber-Gallenfistel nach vorausgegangener Totalexstirpation einer sog. idiopathischen Choledochuscyste. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37**, 437 (1924).
Warburg, O. u. E. Negelein: Grünes Haemin aus Blut-Haemin. Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1816 (1930).
Watson, C. J.: Über Stercobilin und Porphyrine aus Kot. Hoppe-Seylers Z. **204**, 57 (1932).
— Über krystallisiertes Harnurobilin, sowie weiteres über Stercobilin und Kopromesobiliviolin. Hoppe-Seylers Z. **221**, 145 (1933).
— Über krystallisiertes Stercobilin bzw. Urobilin. Hoppe-Seylers Z. **233**, 39 (1935).
— Fate of parenterally administered crystalline urobilin, urobilin tolerance test of liver function. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 377 (1936).
— Studies of urobilinogen II, III. Arch. int. Med. **59**, 196, 206 (1937).
Weiss, M.: Neuere Harnuntersuchungsmethoden und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **22**, 139 (1922).
— Über Urobilin und seine diagnostische Verwertung. Wien. Arch. inn. Med. **20**, 39 (1930).
Weltmann, O. u. W. Löwenstein: Über den Nachweis des Urobilins im Blute und in Körperflüssigkeiten. Wien. Arch. inn. Med. **6**, 587 (1923).
Whipple, G. H. and C. H. Hooper: Pigment metabolism and regeneration of hemoglobin in the body. Arch. int. Med. **29**, 711 (1922).
Winternitz, M.: Zur Theorie der Urobilinogenentstehung nach Versuchen an paroxysmaler Hämoglobinurie. Wien. Arch. inn. Med. **7**, 201 (1923).
— Über Urobilinämie. Z. exper. Med. **47**, 634 (1925).
— Urobilin beim Neugeborenen. Klin. Wschr. **1926 I**, 988.
Zih, A.: Die erythropoietische Wirkung des Bilirubins bei Gallenfistelanämie der Hunde. Z. exper. Med. **99**, 657 (1936).

Diese Zusammenstellung wurde angeregt durch die Perspektiven, welche sich nach dem Bekanntwerden eines weiteren Endprodukts des Blutfarbstoffwechsels eröffneten. Wenn es auch mangels geeigneter Bestimmungsmethoden für das Stercobilin sowie klinischer Erfahrungen noch nicht möglich ist zu sagen, ob die Anschauungen von der Blutmauserung eine Abänderung erfahren müssen, so soll doch wenigstens versucht werden, auf Grund der chemischen Besonderheiten dieses Farbstoffs Ansatzpunkte für seinen Einbau in die bestehenden Auffassungen vom Blutfarbstoffwechsel zu finden.

1. Gibt es einen Dualismus der Urobiline?

Diese Frage mußte gestellt werden, als die von H. Fischer und Halbach bei der Konstitutionsermittlung des Stercobilins erhobenen Befunde die vermutete enge Verwandtschaft dieses Farbstoffs mit Bilirubin nicht bestätigten.

Bilirubin und Mesobilirubinogen waren die einzigen in ihrer Konstitution bis dahin bekannten Farbstoffe des Blutfarbstoffabbaus. Das Stercobilin war als das Urobilin der Faeces, d. h. als eine der Endstufen des physiologischen Blutfarbstoffabbaus zuerst von WATSON krystallisiert erhalten worden und stellte damit das erste krystallisierte Urobilin überhaupt dar.

20 Jahre früher war es H. FISCHER und MEYER-BETZ gelungen, das Urobilin des pathologischen Harns, d. h. des Harns mit stark positiver EHRLICHscher Reaktion von gemischten Fällen, als Leukoverbindung zu isolieren und mit dem Mesobilirubinogen H. FISCHERs zu identifizieren. Damit bewiesen sie den geraden Weg des Abbaus des Blutfarbstoffs durch Sprengung des Porphinrings mit anschließender Hydrierung. Die Beweiskette dieses Zusammenhangs wurde geschlossen durch die Erkenntnis von der gleichartigen Anordnung der Seitenketten im Molekül des Hämins wie des Bilirubins.

Es war längst bekannt, daß im Harn das Urobilin als solches neben seiner Leukoverbindung vorhanden ist, wobei diese als primär ausgeschieden und das Urobilin durch Dehydrierung aus ihr entstanden aufgefaßt werden. Daher die Forderung ADLERs zu Recht besteht, der quantitativen Bestimmung des Urobilins als Leukoverbindung nach NEUBAUER mit dem EHRLICHschen Reagens den Vorzug zu geben vor der SCHLESINGERschen Reaktion, wenn die Bestimmung des Gesamturobilins für klinische Zwecke gefordert wird. Daß Urobilin im nativen Harn ausschließlich als Leukoverbindung vorhanden ist, wurde noch nicht bewiesen, wird aber gemäß der Lehre von der enterogenen Urobilinurie allgemein als feststehende Arbeitshypothese vorausgesetzt und entspricht dem stets sich wiederholenden Befund, daß die Fluorescenzreaktion des Harns beim Stehen in dem Maß zunimmt wie die nur für das Urobilinogen spezifische EHRLICHsche Reaktion verschwindet. Nach HOESCH sowie ADLER und BRESSEL ist die Geschwindigkeit dieser Umwandlung sehr verschieden in verschiedenen Harnen, nach ersterem ein bakterieller Prozeß. RÖMCKE und SCHRUMPF halten die Oxydation für gekuppelt mit der bakteriell bedingten Reduktion der Harnnitrate zu Nitriten. Einen direkten Beweis für die Verschiebung des Gleichgewichts Farbstoff-Leukoverbindung zugunsten der letzteren erbrachte OSHIMA. Ins Blut injizierte Urobilinkörper sind nach längstens einer Stunde darin nicht mehr nachweisbar. Beinahe die Gesamtmenge des zugeführten Urobilins wird in der Galle als Urobilinogen ausgeschieden.

In gleicher Weise treffen wir in den Faeces den Farbstoff Stercobilin neben seiner farblosen Leukoverbindung Stercobilinogen, diese ebenfalls kenntlich an der Aldehydreaktion. Während WATSON die Isolierung des stabilen oxydierten Farbstoffs betrieb, wird es jetzt offenbar, daß in den nativen Faeces die Leukoverbindung ebenfalls überwiegt, wenn nicht die allein primär darin vorhandene Form ist. Was bisher eine Konsequenz der Theorie von der intestinalen Urobilinogenie war und auch aus den spezifischen Reaktionen geschlossen wurde, wird jetzt bei der präparativen Darstellung von Stercobilin und Stercobilinogen bestätigt.

Die Leukoverbindungen des Stercobilins und Urobilins sind je um zwei Wasserstoffatome reicher als ihre Farbstoffe. Für Stercobilin konnte das durch katalytische Anlagerung von Wasserstoff nachgewiesen werden. Für Urobilin gilt es unter der Voraussetzung der Identität des synthetisch gewonnenen Farbstoffs mit dem natürlichen.

Seit der Erstbeobachtung des Urobilins durch JAFFÉ im Harn, durch VANLAIR und MASIUS im Stuhl wurde die Identität von Urobilin und Stercobilin immer wieder wechselnd beurteilt.

Urobilin bzw. Urobilinogen erscheinen normalerweise nicht oder in geringer Konzentration im Harn, wie zuletzt von WATSON wieder bestätigt. Die Fälle mit vermehrtem Harnurobilin sind sämtlich pathologisch, wenn auch aus den verschiedensten Ursachen, was den diagnostischen Wert der Urobilinprobe im Harn allein oft so zweifelhaft erscheinen läßt. Stercobilin, zumindest aber Stercobilinogen, wird in jedem normalen Stuhl gefunden, immer sogar in Substanz daraus isolierbar. In Fällen gesteigerten Blutzerfalls, d. i. bei hämolytischem Ikterus und BIERMERscher Anämie, wird es bis auf das 10- bis 20fache vermehrt im Stuhl angetroffen und krystallisiert erhalten.

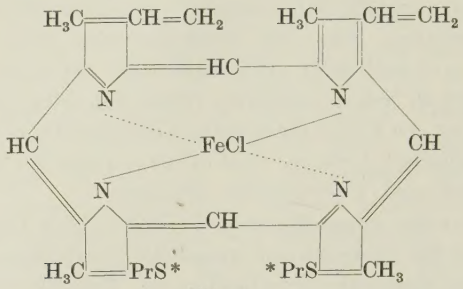
Der Erstdarsteller der krystallisierten Produkte hielt Urobilin aus Harn mit Stercobilin aus Stuhl für identisch auf Grund des krystallographischen Vergleichs und der Identität der Eisenchloridverbindungen. Sein Urobilin entstammte dem Harn bei Stauungsleber. Ebenso glaubten HEILMEYER und KREBS später das aus dem Harn bei hämolytischem Ikterus gewonnene Urobilin mit Stercobilin gleichsetzen zu dürfen wegen der Übereinstimmung einiger physikalischer Konstanten. Das Harnurobilin WATSONs und HEILMEYERs konnte sehr wohl in beiden Fällen einer Störung des Blutfarbstoffwechsels seine Entstehung verdanken. Daher lag schon aus klinischen Erwägungen seine Identität mit Stercobilin nahe. Dies trifft aber für das von H. FISCHER isolierte Urobilinogen, dessen Entstehung mit Störungen des Blutfarbstoffwechsels unmittelbar nicht in Zusammenhang gebracht werden kann, nicht zu.

Den exakten Beweis der Verschiedenheit von Urobilin und Stercobilin lieferten erst die Konstitutionsaufklärung des Stercobilins durch H. FISCHER und HALBACH und die Synthese des Urobilins IX α durch SIEDEL und MEIER.

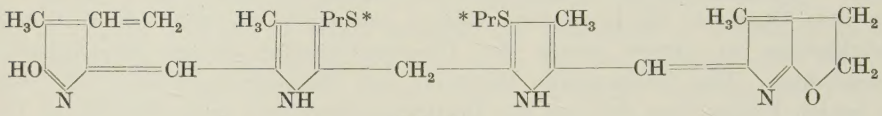
Urobilin IX α ist identisch mit dem aus Mesobilirubinogen oxydativ erhaltenen Urobilin, welches man als Harnurobilin somit bezeichnen muß. Allerdings wurde aus Harn bisher nur in 2 Fällen von WATSON sowie HEILMEYER das Harnurobilin krystallisiert erhalten und konnte mit Urobilin IX α direkt noch nicht verglichen werden. Im Gegenteil wurde seine Identität mit Stercobilin in WATSONs Fall festgestellt. Dieser Befund schließt jedoch die Anwesenheit des dem Mesobilirubinogen entsprechenden Urobilins im Harn nicht aus.

Die Formel für Stercobilin gründet sich auf analytische Untersuchungen und wurde von den Autoren als vorläufige bezeichnet, deren Bestätigung durch synthetische Arbeit noch aussteht. Stercobilin hat vier Wasserstoffatome mehr als Urobilin IX α und ist um zwei Wasserstoffatome reicher als Mesobilirubinogen. Stercobilin kann also durch Oxydation aus Mesobilirubinogen nicht entstanden sein. Wesentlich unterscheidet sich Stercobilin vom Urobilin IX α durch seine optische Aktivität ($[\alpha]_{20^0}^{610—720\ m\mu} = -1400^0$ bis -1450^0 in Chloroform in etwa 20 mg%-iger Konzentration). Stercobilin ist nur in der linksdrehenden Form bekannt. Der Verdacht, daß diese, bei Blut- und Gallenfarbstoff erstmalig beobachtete optische Aktivität durch optisch aktive Begleitsubstanzen verursacht sein könnte, fällt durch die gelungene Überführung des Stercobilins in den bekannten Gallenfarbstoff Glaukobilin mit einer Ausbeute von über 90%; die etwa fehlenden 5% können als Verunreinigung die optische Aktivität des

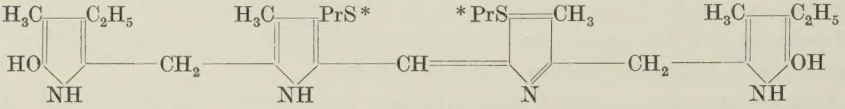
Stercobilins nicht vortäuschen, dessen spezifische Drehung höher ist als die irgendeiner bekannten organischen Verbindung. Zugleich beweist die glatte Überführung in Glaukobilin das Vorhandensein der gleichen Seitenketten in gleichartiger Anordnung wie im Bilirubin und damit die direkte Abstammung des Stercobilins von Hämin.



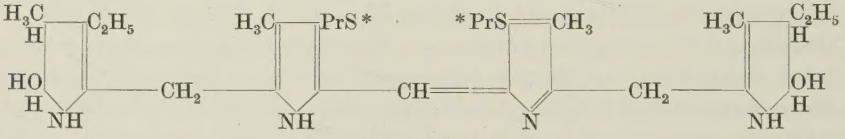
Hämin.



Bilirubin.



Urobilin IX α.



Stercobilin.

Der physiologische Abbau des Blutfarbstoffes liefert also in der Gallenfarbstoffreihe zwei verschiedene Endprodukte. Dieses Ergebnis muß als gesichert betrachtet werden. Zwar könnte die Isolierung eines krystallisierten mit Stercobilin identischen Urobilins aus Harn die Auffassung stützen, daß dieses das einzige Abbauprodukt sei. Jedoch macht die schon oben erörterte Verschiedenheit der die Urobilinurie auslösenden Ursachen die Identität des von WATSON und HEILMEYER gewonnenen Urobilins bzw. seiner Leukoverbindung mit dem von H. FISCHER dargestellten Mesobilirubinogen unwahrscheinlich. Und wenn wir schon die Leukoverbindung als die ursprünglich ausgeschiedene Form der Farbstoffe ansehen, um so mehr beweist die Darstellung des Mesobilirubinogens aus Harn die Existenz des Urobilins IX α neben Stercobilin. Wenn es andererseits bisher nicht gelungen ist, eine Leukoverbindung aus Faeces zu isolieren, so steht dieser Mißerfolg im Einklang mit dem chemischen Verhalten und der mangelnden Krystallisationsfreudigkeit der analytisch erhaltenen Leukoverbindung des Stercobilins.

* PrS = $-CH_2-CH_2-COOH$.

Im folgenden wird unterschieden zwischen Stercobilin einerseits und Urobilin IX α andererseits. Wo die Unterscheidung zwischen beiden noch nicht getroffen werden konnte, wie das in fast allen klinischen Untersuchungen der Fall ist, wird wie bisher von Urobilin gesprochen. Das gleiche gilt für die „Gene". Die notwendige Unterscheidung wird bei klinischen Untersuchungen in der Prüfung des Drehungsvermögens bestehen müssen.

Wird nun Stercobilin ausschließlich in Faeces, Urobilin IX α ausschließlich im Harn angetroffen? — Diese Scheidung besteht nach den bisherigen Befunden nicht. Mit Hilfe der einfach anzustellenden „Biuret"-Reaktion nach H. Fischer gelingt es leicht, Urobilin IX α von Stercobilin zu unterscheiden. Auf diese Weise wurde von ihm mit H. Libowitzky festgestellt, daß die Urobilinharne ebenso wie Stuhl in vielen Fällen Urobilin IX α enthalten. Das von Hoesch beobachtete unterschiedliche Verhalten des urobilinhaltigen Harns gegenüber Eisenchlorid-Salzsäure, welche Mesobilirubinogen bzw. Urobilin IX α zum violetten Mesobiliviolin oxydiert, mit Stercobilinogen bzw. Stercobilin ein stabiles Doppelsalz ohne Farbumschlag bildet, spricht auch für die Ausscheidung sowohl des Urobilins IX α als auch des Stercobilins im Harn. Eine Spezifität in bezug auf ihren Ausscheidungsweg besteht also wahrscheinlich nicht.

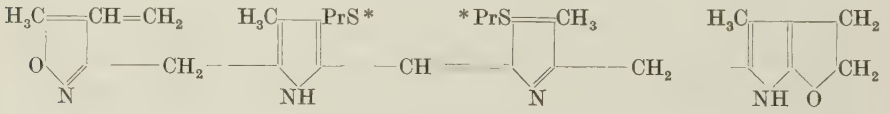
2. Ursprung der Urobiline.

Für Stercobilin dürfen wir zwanglos das Bilirubin ebenso als Muttersubstanz betrachten wie es für das Urobilin IX α der Fall ist. Die Formel des Stercobilins spricht nicht dagegen. Die direkte Abstammung des Urobilins von Bilirubin wurde dreifach bewiesen: Biologisch durch F. v. Müller in dem berühmten Fütterungsversuch mit Schweinegalle frei von Hydrobilirubin, das ist Mesobilirubinogen. Kämmerer und Miller erhielten durch bakterielle Wasserstoffanlagerung aus Bilirubin Urobilinogen. In diesen Versuchen konnte noch nicht entschieden werden, ob das gebildete „Gen" das des Stercobilins oder des Urobilins IX α war. Den exakten Beweis stellt H. Fischers chemische Hydrierung des Bilirubins zu Mesobilirubinogen dar. Für Stercobilin liegt ein Befund, der gegen seine Abstammung von Bilirubin bzw. Hämin spräche, nicht vor.

Die a priori gefaßte Vorstellung von der auch biologisch direkten Abstammung des Urobilins von Hämin wurde immer mehr gesichert durch die zahlreichen Versuche zur Aufklärung des Hämolysevorgangs und der Blutmauserung. Immer wurde bei künstlich im Organismus erzeugter Hämolyse sowie nach Zufuhr von hämolysiertem Blut bzw. Bilirubin das Auftreten einer Urobilinämie oder Urobilinurie beobachtet bzw. das Gegenteil bei künstlicher Verminderung des natürlichen Hämoglobinangebots. Oshima stellte nach intravitaler Hämolyse sowie nach intravenöser Hämoglobinzufuhr bereits 1 Stunde nach der Injektion Vermehrung von Bilirubin und Urobilin in der Galle fest, wobei der Höhepunkt der Urobilinausscheidung eher erreicht wurde als der der Bilirubinausscheidung. Heilmeyer vermißt nach parenteraler Zufuhr von Lackblut die Urobilinurie, stellt jedoch hochgradige Vermehrung des Urobilins im Stuhl als Folge fest. Nach Royer soll die Hämolyse bei hämolytischem Ikterus, perniziöser Anämie, Malaria im Gebiet der Pfortader lokalisiert sein; er zieht diesen Rückschluß, nachdem nicht nach intravenöser, sondern erst nach intraportaler Injektion von hämolysiertem Blut ein vermehrter Übertritt von Urobilin in den Harn beobachtet wird. Allerdings betont Heilmeyer, daß ein exakter Nachweis der

quantitativen Überführung von Hämoglobin oder Hämin in Bilirubin bzw. Urobilin auf dem Weg parenteraler Zufuhr mit anschließender Bestimmung des Farbstoffs in Harn, Stuhl oder Fistelgalle nicht möglich sei, weil „injiziertes Hämoglobin zwar vollständig in Urobilin übergehen kann, aber das bei der intravitalen Hämolyse freiwerdende Hämoglobin nicht quantitativ als Urobilin zur Ausscheidung kommen muß". Nachdem die hämolytische Anämie regelmäßig mit einer erhöhten Stercobilinausscheidung verbunden ist, stützen auch die vorerwähnten Befunde die Annahme, daß Stercobilin direkt vom Blutfarbstoff abstamme.

Die von HIJMANS V. D. BERGH getroffene Unterscheidung zwischen direkt und indirekt mit Diazoreagens kuppelndem Bilirubin läßt eine Beziehung zum Dualismus der Urobiline möglich erscheinen. So könnte man Urobilin IX α aus Bilirubin II, Stercobilin aus Bilirubin I entstanden denken, weil ja ausschließlich letzteres nach ASCHOFF, EPPINGER, ADLER, FRANKE bei hämolytischem Ikterus wie bei Icterus neonatorum im Blut vermehrt ist. ADLER fand im Serum des hämolytischen Ikterus wiederholt indirekt reagierendes Bilirubin bis zu 10 mg-%. Bei einer engen Beziehung von Urobilin IX α bzw. Stercobilin zu je einer der beiden Formen des Bilirubins dürften sich diese nicht allein in der Bindung des Bilirubins an das Serumalbumin unterscheiden, welche bei Bilirubin I vorhanden sein, bei Bilirubin II fehlen soll. Der Unterschied der Bilirubine müßte in ihrer Konstitution liegen. FOWWEATHER nahm als Ursache für das unterschiedliche Kupplungsvermögen der Bilirubine Keto-Enol-Tautomerie an. Wenn nun nur eine der α-ständigen OH-Gruppen als Ketogruppe formuliert wird, so kann die gleiche Konfiguration der die Pyrrolkerne verbindenden Methin- und Methylengruppen wie in Stercobilin auftreten. Das Unvermögen des Stercobilins zur Diazokupplung wird schon allein durch diese Konfiguration erklärt. Auffallend wäre nur die rasche Umlagerung unter dem Einfluß von Alkohol, welche bei Stercobilin nicht beobachtet wird.



Bilirubin (Ketoform).

Wenn Bilirubin I die Muttersubstanz für Stercobilin wäre, so dürfte dessen Synthese im Organismus wohl nicht über die Leukoverbindung verlaufen, weil diese ja zur Ketoform des Bilirubins in bezug auf die Brückenbindungen keine besonderen Beziehungen hat.

Die Differenz der Bilirubine in der Eiweißbindung wurde schon von BENNHOLD in Frage gestellt. Durch Kataphoreseversuche zeigte er, daß der Gallenfarbstoff des Serums an Albumin gebunden ist sowohl bei direkter als auch bei indirekter Diazoreaktion des Serums. Zum gleichen Resultat kamen BENDIEN und SNAPPER durch den Vergleich von Ultrafiltraten ikterischer Seren. PEDERSEN und WALDENSTRÖM bestätigten die Einheitlichkeit der Bindung an Serumalbumin auf Grund des Verhaltens in der Ultrazentrifuge und bei der Elektrophorese.

Hier muß noch erwähnt werden, was ohne direkte Beobachtung als Ausgangsmaterial für Stercobilin bzw. Urobilin von im Organismus vorkommenden

* PrS = $-CH_2-CH_2-COOH$.

Farbstoffen und Nichtfarbstoffen in Betracht gezogen wurde. Die große Auswahl kennzeichnet die noch bestehende Unklarheit in dieser Frage.

Morawitz erwähnt als Urobilinquelle das in Geweben ubiquitär vorkommende Cytochrom, von dem man jetzt seinen dem Hämin prinzipiell gleichen Aufbau kennt, sowie das sauerstoffübertragende Atmungsferment Warburgs, welches zwischen Hämin und Chlorophyll zu stehen scheint. Eine so einfache Abbaureaktion wie im Fall des Hämins zu Bilirubin bzw. Urobilin würde beim Atmungsferment jedenfalls nicht statthaben können.

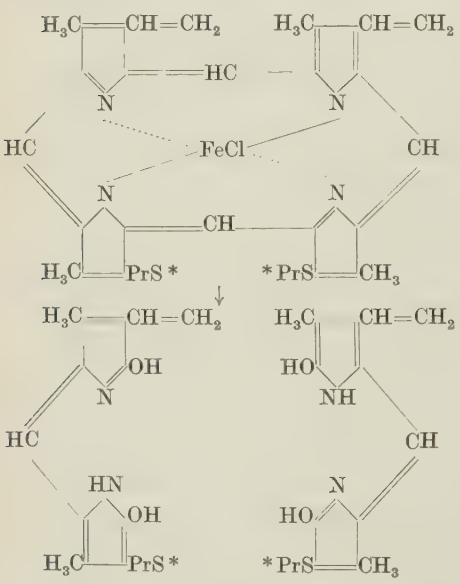
Ein Übergang von Porphyrinen in Gallenfarbstoff ist in vivo nicht beobachtet worden. Nach Duesberg stellen Bilirubinbildung und Hämatinbildung zwei verschiedene Wege des Hämoglobinabbaus dar. In Anbetracht der erhöhten Porphyrinbildung bei Perniciosa und hämolytischem Ikterus (J. Th. Brugsch) wäre eine Beziehung zwischen Porphyrin und Stercobilin allerdings denkbar, besonders bei Berücksichtigung einer hepatischen Bildungsmöglichkeit des letzteren. Chlorophyll erscheint nach Verfütterung als Phylloerythrin in der Galle.

Auch an körpereigenen Muskelfarbstoff als Quelle für den Gallenfarbstoff wurde gedacht. Da die prosthetische Gruppe des Myoglobins nach Schönheimer und nach Halbach aber mit dem Hämin des Hämoglobins identisch ist, so ergibt diese Hypothese für den Chemismus des Blutfarbstoffabbaus keine neuen Gesichtspunkte.

Von Whipple und seinen Mitarbeitern wurde das Primat des Blutfarbstoffs als Lieferant für Gallenfarbstoffe stark bezweifelt und experimentell zu widerlegen versucht. Der Gallenfarbstoff soll außer vom Hämoglobin noch von einem Pigmentkomplex sich herleiten können, welcher durch Nahrungsstoffe und Zellmaterial des Körpers dargestellt wird. Ein Hauptargument Whipples ist die ungeheure Steigerung des Blutumsatzes, wie sie aus der auf das Zwanzigfache gesteigerten Urobilinausscheidung bei hämolytischen Prozessen gefolgert werden muß. Whipple erkennt diese zwar an, hält aber die Intensität der entsprechenden Blutregeneration für ausgeschlossen und schließt daraus, daß Urobilin in diesen Fällen nicht allein aus dem Blutfarbstoff entstanden sein könne. Insbesondere das Urobilin im Harn soll zum Teil direkt aus diesem Pigmentkomplex stammen unter Umgehung der Resorption aus dem Darm. Die Hypothese schaltet den normalen Harnfarbstoff Urochrom in den Blutfarbstoffwechsel ein. Er soll ebenfalls aus dem Pigmentkomplex entstehen können. Diese Thesen werden von Heilmeyer abgelehnt unter Kritik der Versuchsbedingungen der amerikanischen Autoren.

Den braunen Harnfarbstoff von Gesunden sowie bei Porphyrinurie charakterisierten H. Fischer und Zerweck als nicht aus Pyrrolverbindungen zusammengesetzt und vermuten seine Abstammung aus dem Eiweißanteil eines Chromoproteids. Das schließt zwar den Pigmentkomplex Whipples als Quelle für diesen Farbstoff nicht aus, sicher aber diesen als Quelle für einen Gallenfarbstoff. Eine Beziehung von Urochrom B und Uroerythrin zur Hämolyse glaubte Heilmeyer zu erkennen, als er bei hämolytischem Ikterus im Harn viel Uroerythrin und Urochrom B neben Urobilin feststellte. Nothhaas und Widenbauer betrachten Urochrom B als Blutfarbstoffabbauprodukt. Weiss betont jedoch in seinen Studien über das Urochrom, daß die Urochromogenausscheidung mit der Urobilinausscheidung nicht in Parallele gesetzt werden darf.

Die Frage, ob Hämin, Bilirubin und Biliverdin allein in der Richtung Urobilin IX α oder Stercobilin verändert und ausgeschieden werden, wird von BINGOLD verneinend beantwortet. Katalaseführendes Blut kann von Peroxyden erst oxydativ verändert werden, nachdem es seines Schutzfermentes gegen diese Oxydation, eben der Katalase, in der Niere beraubt worden ist. Das Produkt der Oxydation mit Peroxyden ist das Pentdyopent, ausgezeichnet durch ein charakteristisches Absorptionsspektrum. Das Pentdyopent ist regelmäßig als physiologischer Bestandteil in jedem Blut vorgebildet, wird aber normalerweise daraus nicht entfernt, sodaß es im Harn nicht erscheint, aber ständig im Blut kreist. Beziehungen des Pentdyopents auch zum Gallenfarbstoff wurden festgestellt durch die Beobachtung des Pentdyopentspektrums in gallenfarbstoffhaltigem Harn. Nach H. FISCHER und A. MÜLLER ist die Pentdyopentreaktion eine Gruppenreaktion ebenso wie die Urobilinreaktion. Ihre Untersuchungen ergaben, daß dem Pentdyopent im Prinzip die Struktur eines Oxypyrromethens zugrunde liegt. Wahrscheinlich entstehen durch Herausoxydation zweier gegenständiger Methingruppen aus dem Porphingerüst derartige Verbindungen, wie z. B. aus Hämin:



Es gelingt auch die chemische Überführung in Pentdyopent mit Bilirubin, Stercobilin, Urobilin IX α, Porphyrinen sowie vielen zweikernigen Pyrrolverbindungen. So stellt das Pentdyopent ein neues Blutfarbstoffabbauprodukt dar, welches Beziehungen zum Urochrom B haben kann, weil ein Farbstoff mit dessen Eigenschaften ebenfalls mit Wasserstoffperoxyd aus Blutfarbstoff von NOTHHAAS erhalten wurde. Ein Übertritt von Pentdyopent aus dem Kreislauf in den Harn findet statt, wenn bei Bilirubinämie auch die Gallenfarbstoffe in der Niere zu Pentdyopent abgebaut werden, bei Ikterus der verschiedensten Herkunft, Leberatrophie, fieberhaften Infektionen, Leberschädigungen ohne Ikterus, hämolytischem Ikterus, aber auffallenderweise nicht bei der perniziösen Anämie. Das bedeutet also, daß es nicht die gesteigerte Konzentration an Urobilin allein ist, welche die Pentdyopentvermehrung zur Folge hat. Engere Beziehungen zum Urobilinwechsel hat das Pentdyopent also nicht, als daß es ein aus dem Kreislauf des Farbstoffwechsels ausscheidendes Abbauprodukt des Hämins, Bilirubins und Urobilins sein kann und damit die Bilanz des Farbstoffwechsels noch weniger übersichtlich gestaltet.

Es folgt ein Überblick über die Vorstellungen vom

3. Chemismus der Gallenfarbstoffbildung.

Nachdem die gleichartige Anordnung der Seitenketten in Hämin und Bilirubin bewiesen wurde, war die Annahme von der Aufspaltung des Hämins in

* PrS = CH_2—CH_2—COOH.

kleinere Moleküle und Resynthese zu Bilirubin hinfällig. Denn nun brauchte der Porphinring ja nur an der α-Methinbrücke gesprengt zu werden durch Oxydation, wobei die Methingruppe vielleicht als Kohlensäure oder Ameisensäure entfernt wird. Es werden aber außer diesem rein formelmäßig wahrscheinlichsten Schema noch andere Wege der biologischen Umwandlung diskutiert.

Warburg und Negelein erhielten aus Hämin im Redoxsystem (bestehend aus Hydrazinsauerstoff in Pyridinlösung) das sogenannte grüne Hämin, eine Vorstufe eines Gallenfarbstoffs, dessen Konstitution Lemberg als die eines Biliverdins aufklärte.

Unter den physiologischen mehr angenäherten Bedingungen arbeiteten Schreus und Carrié. Durch Einwirkung von Leberbrei auf Hämoglobinlösungen erhielten sie einen blaugrünen Farbstoff, welchen sie allerdings ohne für Gallenfarbstoff charakteristische Reaktionen als einen solchen ansprechen.

Die Hypothese vom Auftreten grüner Farbstoffe, welche höher oxydiert sind als Bilirubin, als erste Stufe des physiologischen Blutfarbstoffabbaus wird gestützt durch den Befund von Lemberg und Wyndham. Durch die Mitwirkung verschiedener Gewebsarten von verschiedenen Organen wird unter anaeroben Bedingungen Biliverdin zu Bilirubin reduziert.

H. Fischer und Herrle entwickelten jüngst auf Grund von Studien über die Einwirkung des Lichts auf Porphyrine die Vorstellung, daß der biologische Abbau des Hämins zu Gallenfarbstoff über die Zwischenstufe des Biliverdins verlaufen könnte, wobei Porphyrin als Zwischenprodukt wahrscheinlich nicht auftritt. Sie führten zum erstenmal ein Porphyrin auf chemischem Weg in einen Gallenfarbstoff über. Die Bedingungen dabei sind so schonende, daß sie eine analoge biologische Übergangsmöglichkeit in Betracht ziehen, wenn auch bisher nur bei komplexen Eisensalzen die Überführung in Gallenfarbstoff möglich war. Aus einem Hämin in auch biologisch vorstellbarem Reaktionsmechanismus krystallisierten Gallenfarbstoff zu erhalten, gelang erstmals H. Fischer und Libowitzky. Im Redoxsystem Ascorbinsäure-Sauerstoff führten sie Kopro-hämin I in Kopro-glaukobilin über. Der Reaktionsmechanismus gilt auch für andere Hämine.

Wenn auch bisher als einziger Überführungsmodus des Stercobilins in einen Gallenfarbstoff bekannter Konstitution seine Dehydrierung zu Glaukobilin bekannt ist, so darf doch diese Tatsache nicht als Stütze gelten für eine ähnliche biologische Reaktion in umgekehrter Richtung mit Stercobilin als Endprodukt. Es gelingt nämlich die chemische Überführung in Gallenfarbstoff von der Oxydationsstufe des Glaukobilins auch mit anderen Gallenfarbstoffen.

Eine bemerkenswerte von Wakabayashi und Nakashima aufgedeckte Kombination gehört auch hierher, ohne jedoch in bestimmter Richtung gedeutet werden zu können. Die Autoren fanden bei gleichzeitiger Untersuchung von Duodenalsaft auf Bilirubin und von Urin auf Urobilin und Urobilinogen, daß im Harn das Urobilinogen fehlte bei Vorhandensein des Urobilins in Fällen, in denen die Duodenalgalle grün war, also wahrscheinlich Biliverdin enthielt. Es wird der Schluß gezogen, daß in der biliverdinhaltigen Galle selbst die Oxydation des Urobilinogens zu Urobilin stattfindet. Mit gleicher Berechtigung kann hier aber auch eine direkte Beziehung von Biliverdin zu Urobilin vermutet werden in bezug auf den Entstehungsmechanismus des letzteren.

Auch die von Th. Brugsch als Verdinikterus bezeichnete Form des Verschlußikterus, bei welcher nach Franke durch fermentative Vorgänge innerhalb der Leber und tieferen Gallengänge Bilirubin zu Biliverdin oxydiert werden soll, läßt sich nicht in irgendeine Beziehung zu der Frage nach Besonderheiten in der Genese des Stercobilins bringen. Denn einerseits tritt Bilirubin hier primär auf, andererseits ist über den weiteren Abbau nichts gesagt.

4. Die normale und pathologische Stercobilinproduktion.

Stercobilin oder Stercobilinogen sind in jedem normalen Stuhl enthalten und in Mengen von durchschnittlich 50 mg je Kilogramm Stuhl daraus isolierbar. Der Farbstoffgehalt des Stuhls ist nach H. Fischer und Halbach unabhängig von fleischfreier oder fleischreicher Ernährung. Wenn nach den Beobachtungen von Morawitz und von Singer die Verfütterung von Fleisch und insbesondere Leber die Urobilinausscheidung in Stuhl und Harn erhöhte, so soll das nach Singer als Förderung des erythrolytischen Systems beim Gesunden (im Gegensatz zur Förderung des erythropoetischen Systems im Fall der antiperniziösen Wirkung) aufgefaßt werden, nach Morawitz als Reizwirkung auf die blutbildenden Organe. Wenn die Deutungen sich auch nicht decken, so wird doch übereinstimmend heterogener Muskel- bzw. Blutfarbstoff als Quelle für Urobilin ausgeschlossen.

Regelmäßig vermehrt ist Stercobilin im Stuhl bei hämolytischem Ikterus, nach Watson bis zu 2 g in krystallisierter Form je Kilogramm Stuhl. Sämtliche Autoren — Eppinger und Charnas, Lichtenstein und Terwen, Adler, Belonogowa, Heilmeyer —, welche den Blutfarbstoffwechsel bei hämolytischem Ikterus untersuchten, stellten hier vermehrte Urobilinausscheidung besonders im Stuhl fest als Folge vermehrter Blutzerstörung. Auffallend ist, daß das zahlenmäßige Verhältnis dieser Vermehrung, welches ziemlich übereinstimmend als 1 : 20 mit der Messung der Fluorescenzintensität wie der Colorimetrie des Farbstoffs der Ehrlichschen Reaktion bestimmt wurde, von Watson bei der präparativen Darstellung des Stercobilins in der gleichen Größenordnung festgestellt wurde.

Eine regelmäßige Steigerung des Urobilins beobachtet man auch bei dem anderen pathologischen Vorgang gesteigerter Hämolyse, bei der perniziösen Anämie. Im allgemeinen pflegt hier der hämolytische Vorgang nicht in dem hohen Grade wie bei der hämolytischen Anämie abzulaufen, die Ausscheidung von Urobilin daher weniger stark erhöht zu sein. Bei beiden Anämien trifft man viel Urobilinogen im Harn an sowie eine Vermehrung des indirekten Bilirubins im Serum. Dieser letztere Befund bedarf einer Erörterung bei der Frage nach dem Ort der Stercobilinbildung. Weil in mehreren Fällen das bei perniziöser Anämie vermehrte Stuhlurobilin als Stercobilin isoliert werden konnte, so handelt es sich auch bei dem von vielen anderen Autoren — Eppinger, Lichtenstein und Terwen, Adler, Belonogowa, Paschkis und Diamant, Ehlert und Fretwurst — bei dieser Krankheit vermehrt festgestellten Stuhlurobilin wahrscheinlich um Stercobilin.

Die einzigen Fälle, in welchen Urobilin aus Harn in Krystallen isoliert werden konnte, waren die eines hämolytischen Ikterus (Heilmeyer und Krebs) und einer Stauungsleber (Watson). Im letzteren Fall konnte der Farbstoff durch

Überführung in sein Eisenchlorid-Doppelsalz als Stercobilin identifiziert werden, wenn auch die einwandfreie Identifizierung durch Feststellung des Drehungsvermögens noch nicht möglich war. Offenbar ist es die gestörte Rückresorption des Stercobilins durch die Leber, welche dieses auf dem Blutweg in höherer Konzentration in den Harn übertreten läßt. Für Mesobilirubinogen zeigten H. Fischer und Meyer-Betz die Abhängigkeit seiner Ausscheidung im Harn von der Leberfunktion. Und zwar wird peroral zugeführtes Mesobilirubinogen von Leberkranken vollkommener ausgeschieden als von Lebergesunden. Leberstauung als mitwirkende Ursache für Urobilinurie finden wir auch bei Ehrström. Experimentell wurde von Watson neuerdings gezeigt, daß bei Stercobilinzufuhr die gesunde Leber nur Spuren von Urobilinogen (Stercobilinogen?) in den Harn übertreten läßt, die geschädigte Leber dagegen mehr, aber auch nur einen Bruchteil des zugeführten.

5. Der Ort der Urobilinbildung.

a) Die Theorien von der Urobilinogenie.

Sowohl die klinische als auch die rein physiologische Betrachtungsweise erfordert eine Erörterung der fünf Haupttheorien der Urobilinbildung bzw. Urobilinurie in bezug auf die Möglichkeit, den Dualismus der Urobiline mit ihnen zu vereinigen.

Die älteste Anschauung, von Leube zuerst vertreten, verlegt die Bildung des Urobilins aus Bilirubin in die Niere, da bei bestehender Urobilinurie Urobilin im Blut sich nicht nachweisen ließe. In der schwierig zu deutenden Erscheinung, daß bei hämolytischem Ikterus für gewöhnlich Bilirubinämie mit Urobilinurie aber ohne Bilirubinurie besteht, sahen Gilbert, Herrscher und Lereboullet ein Argument für die nephrogene Urobilinurie. Der hohe Gehalt an Blutbilirubin äußere sich nach Umformung in der Niere direkt in der Urobilinurie. Seitdem aber der Nachweis des Urobilins im Serum gelang (neueste Methode vgl. Heilmeyer), ist der nephrogenen Theorie die Hauptstütze entzogen. Herzfeld und Haemmerli erklären durch den Nachweis regelmäßigen Vorkommens von Urobilin im Serum in Fällen starker Urobilinurie, diese als nicht durch renale Urobilinogenie verursacht. Diese wird dennoch in der französischen Schule als Möglichkeit anerkannt (Fiessinger-Walther). Aber fast die gesamte klinische und experimentelle Erfahrung ist geeignet sie zu widerlegen. Allenfalls die Versuche Oshimas zur Reduktion von Urobilin zur Leukoverbindung sowohl mit Nierengewebe als auch in der durchströmten Niere weisen auf eine Beteiligung der Niere hin, können aber mit der Neubildung von Urobilin in der Niere nicht in Zusammenhang gebracht werden. Scholderer zeigte, daß intravenös eingeführtes Bilirubin sehr rasch aus dem Blut verschwindet, auch nach Exstirpation beider Nieren, welche daher als Ort der Urobilinbildung ausscheiden.

Eine hämatogene Urobilinurie glaubte man annehmen zu müssen in allen Fällen eines erhöhten Blutzerfalls, sei es durch intravasale Hämolyse, sei es im Blutextravasat. In neuerer Zeit wurden aus der Anwesenheit des Urobilins im Serum weitgehende Schlüsse auf den Ort der Urobilinbildung gezogen. Nachdem aber Heilmeyer die auf der Fluorescenzreaktion beruhende Nachweismethode durch den exakteren spektrophotometrischen Nachweis ersetzte, stellte es sich

heraus, daß die von BLANKENHORN als physiologisch beschriebene Urobilinämie nicht besteht. Dagegen wird die von vielen Autoren (vgl. WELTMANN) bei bestehender Urobilinurie beobachtete Urobilinämie, welche bei Lebererkrankungen und Stauungsleber auch spektrophotometrisch nachgewiesen werden konnte, wohl den Tatsachen entsprechen. Jedoch gestatten auch die mit der spektrophotometrischen Methode gewonnenen Ergebnisse die Annahme von Beziehungen der Urobilinämie zur Urobilinbildung noch nicht. Wenn die, zwar nach der alten Methode erhaltenen, aber einheitlichen Werte von WINTERNITZ anerkannt werden, so ergibt sich aus dem Vergleich der Urobilinämie mit dem Kongorotindex von ADLER und REIMANN immerhin eine Beziehung des Urobilinwechsels zum reticuloendothelialen System. Nach WINTERNITZ soll das Serumurobilin immer enterogen und seine Vermehrung durch eine Funktionsstörung des RES. bedingt sein, welches normalerweise das Urobilin aus dem Blut abfangen soll. Eine Beziehung des reticuloendothelialen Apparats zu Urobilin im Sinn einer Speicherung glaubte auch ROYER nach intravenöser Injektion von Urobilin feststellen zu können. Größerer Wert, aus experimentellen Gründen, ist dem negativen Befund WINTERNITZ' beizumessen, wonach bei komplettem Choledochusverschluß mit Acholie das Urobilin aus dem Serum verschwindet, also in diesen Fällen bestimmt nicht hämatogen, sondern allenfalls enterogen gewesen sein kann.

Der Theorie vom hämatogenen Urobilin steht sehr nahe die histogene Theorie, welche in BRULÉ noch ihren Hauptvertreter hat. Ihr zufolge soll Urobilin überall in den Geweben gebildet werden können, in denen Bilirubin vorhanden ist. Von SALÉN und ENOCKSON wurde die histogene Theorie eingehend kritisiert und abgelehnt. Es wird zwar nach Bildung von Blutextravasaten Bilirubinämie und Urobilinurie beobachtet. In sterilen Hämatomen ist jedoch bisher Urobilin nicht festgestellt worden, wie SCHILLER für ein Hämatom von geplatzter Tubargravidität nachwies, welches trotz hohem Bilirubingehalt frei von Urobilin war. Erhöhung speziell der Urobilinausscheidung im Stuhl nach operativ gesetzten Blutextravasaten beobachtete SINGER.

Die Argumente für die histogene Theorie sind gesucht worden im Ausschluß der anderen Theorien für gewisse Fälle, ohne daß für die ubiquitäre Urobilinbildung in den Geweben Beweise erbracht werden konnten. Im übertragenen Sinn ist jedoch die histogene Theorie für Urobilin heute wieder als gültig anzusehen. Die ubiquitäre Bildungsmöglichkeit für Bilirubin in den Geweben mit Hilfe des reticuloendothelialen Apparats wird heute von der ASCHOFFschen Schule verfochten. Da nun auch für Urobilin, wie unten beschrieben wird, die Bildung in KUPFFERschen Sternzellen für möglich gehalten wird, so wäre dieses Urobilin im engeren Sinn als histogen zu bezeichnen.

Die Theorie der Urobilinbildung in der Leber allein wurde früh aufgestellt. Ihr zufolge soll die gesunde Leberzelle Bilirubin bilden, die kranke Leberzelle Urobilin oder Urobilinogen. Einer experimentellen Grundlage entbehrt diese Theorie; sie wurde auf klinische Beobachtungen gegründet, als die häufigen Fälle von Urobilinurie bei Leberkrankheiten mit der ursprünglich absoluten enterogenen Theorie allein nicht mehr erklärt werden konnten. Die Diskussion über die hepatische Urobilinogenie geht jetzt um die Frage, ob der reticulo-endotheliale Teil der Leber, die KUPFFERschen Sternzellen, zur Urobilinsynthese fähig ist. Somit besteht die Bezeichnung „hepatogen" für so gebildetes Urobilin nicht mehr zu Recht.

b) Enterohepatische Urobilinogenie und Stercobilinbildungsstätte.

Weder in der Niere noch im Gewebe oder Blut, noch in der Leberzelle kann gemäß den skizzierten Theorien der Ort der Urobilin-, also auch nicht der Stercobilinbildung gesehen werden. Von den Theorien der Urobilinogenie vereinigt die enterogene F. v. Müllers die meisten Argumente und Anhänger. Da aber die Fähigkeit der Urobilinbildung auch der Leber zugeschrieben wird, soll im folgenden versucht werden, die Anschauungen der enterogenen und hepatogenen Richtung abzuwägen in bezug auf die Einordnung des Stercobilins.

Wo sollten wir in der Betrachtungsweise der enterogenen Theorie den Ort der Stercobilinsynthese vermuten unter der Voraussetzung, daß Bilirubin für Stercobilin ebenso das Ausgangsmaterial darstellt wie für Urobilin IX α? Als Synthese wird die Überführung von Bilirubin in Stercobilin bzw. zuvor in Stercobilinogen mit Recht bezeichnet. Denn in ihrem Verlauf wird das Molekül optisch aktiv. Es kann also vermutet werden, daß der Entstehungsort und -mechanismus des Stercobilins nicht auch der des Urobilins IX α sei.

Angenommen, das Stercobilin würde als Leukoverbindung im Darm gebildet, wie es für Urobilin bewiesen ist, so würde Bilirubin in einem gleichartigen Reaktionsmechanismus zwei verschiedene Produkte liefern. Das ist aber unwahrscheinlich; denn das Vorhandensein zweier verschiedener Bakterienarten, welche die im wesentlichen gleiche Aufgabe haben, am gleichen Ort erscheint unzweckmäßig. Wenn die Veränderungen, die das Bilirubin im Darm erleidet, lediglich zufällige sind und für den Organismus bedeutungslos, da es sich um eine Stoffwechselschlacke handelt, welche nur auf geradem Weg ausgeschieden werden soll, warum spielt sich dann im Verlauf der Bilirubinumwandlung die komplizierte Reaktion der optisch aktiven Synthese ab? In den meisten bekannten Fällen erscheint eine optisch aktive Synthese begründet in der starken biologischen Wirksamkeit ihres Produkts im Vergleich mit seinem optischen Antipoden. In unserem besonderen Fall ist der Zufall beim Auftreten eines optisch aktiven Farbstoffs sehr unwahrscheinlich durch die Tatsache, daß weder Hämin noch die bekannten Gallenfarbstoffe und Porphyrine optisch aktiv sind. (Die optische Aktivität des Chlorophylls mag begründet sein in seiner Funktion der photodynamischen assimilatorischen Synthese.) Aber auch den Reduktionsvorgang als solchen als zufällig anzusehen, ist nicht mehr erlaubt, seitdem die lebhaftere Diffusionsfähigkeit des Urobilins bzw. Urobilinogens gegenüber der trägeren Diffundierbarkeit des Bilirubins bekannt ist. Diese Eigenachaft kann sehr wohl als Voraussetzung gelten für die Fähigkeit des Organismus, Gallenfarbstoffe als Bausteine für die Blutfarbstoffsynthese wieder zu verwerten. Die Hypothese des Wiederaufbaus ist zwar durch nichts bewiesen, wird aber doch allgemein aufrechterhalten angesichts der Tatsache, daß niemals der gesamte abgebaute Blutfarbstoff restlos ausgeschieden wird, sondern zu einem Teil in ständigem Kreislauf begriffen ist (Heilmeyer). So führt die Frage nach dem Sinn der Änderung der Diffusionsqualitäten bei der Reduktion des Gallenfarbstoffs ebenfalls zu der Auffassung, daß diese durch zufällig gleichzeitig anwesende Bakterien nicht bedingt sein könne.

Wollten wir auch für die Stercobilinsynthese einen gleichen oder ähnlichen Bakteriensynergismus annehmen, so ist es weiterhin nicht verständlich und sogar unwahrscheinlich, daß in den Fällen, in denen eine plötzlich gesteigerte Bilirubinmenge den Darm passiert, gerade die für Stercobilin spezifische Bakterien-

flora dem gesteigerten Angebot durch rasche Vermehrung sich anpaßt, wie schon von H. Fischer und Halbach formuliert wurde. Daß es in den Fällen von hämolytischem Ikterus und perniziöser Anämie das Stercobilin ist, welches vermehrt im Stuhl ausgeschieden wird, darf als gesetzmäßig gelten. Nun kann die Stercobilinvermehrung beim hämolytischen Ikterus in sehr kurzer Zeit sich abspielen.

Der paroxysmale Charakter der Urobilinvermehrung wird besonders deutlich in den Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie, welche des öfteren als mit Urobilinurie einhergehend beschrieben wurden. Ch. und B. Jones sahen in einem künstlich erzeugten Anfall von typischer paroxysmaler Hämoglobinurie ein rasches Ansteigen des Bilirubingehalts der Galle bis auf das dreifache mit innerhalb 1 Stunde folgendem Anstieg des Urobilingehalts der Galle. Sie schließen daraus, daß dieses Urobilin in der Leber gebildet sein müsse, da die Rückresorption von etwa vermehrt in den Darm ausgeschiedenem Bilirubin in der verhältnismäßig kurzen Zeit unwahrscheinlich sei. Winternitz fand einen parallel gehenden Anstieg des Bilirubins und Urobilins in der Duodenalgalle nach hämoglobinurischen Anfällen innerhalb kurzer Frist. Björn-Hansen stellte unmittelbar nach dem Abklingen des hämoglobinurischen Anfalls eine verstärkte Urobilinreaktion im Harn fest. Die latente Hämoglobinurie ohne Hämoglobin im Urin läßt nach Salén den Vorgang der Hämolyse nur erkennen durch Erythrocytenverminderung und eine der Abkühlung rasch folgende kurz dauernde Zunahme des Harnurobilins. Kaznelson erkannte im Serum nach jedem Kältereiz freies Hämoglobin und ein gleichzeitiges rasches Ansteigen des Bilirubinspiegels, ohne daß es zur Hämoglobinurie kam, was er erklärt durch die Annahme, daß erst bei genügend ausgedehnter Hämolyse der Schwellenwert für die Ausscheidung des freien Hämoglobins durch die Niere erreicht wird, andernfalls dieses durch den normalerweise stattfindenden Abbau zu Gallenfarbstoff eliminiert wird.

Es ist also die mit einem hämolytischen Anfall verbundene rasche Bildung von Urobilin als bewiesen zu betrachten. Wir wissen zwar nichts von der Art des bei Hämoglobinurie ausgeschiedenen Urobilins. Aber es besteht die Auffassung, daß die Hämoglobinurie, wenn sie auf dem Boden einer hämolytischen Konstitution sich einstellt, eben nur eine Begleiterscheinung hämolytischer Vorgänge sei, eine Auffassung, wie sie von Bartha und Görög, Marchiafava, Rosenthal, Schally auf Grund von Beobachtungen vertreten wird. Wegen dieses Zusammenhangs dürfen wir auch das in den hämoglobinurischen Anfällen ausgeschiedene Urobilin dem bei hämolytischem Ikterus ausgeschiedenen gleichsetzen, und dieses ist Stercobilin. Da die bakterielle Reduktion des Bilirubins erst in den unteren Darmabschnitten erfolgt, so kann das bei der oben beschriebenen Form des hämolytischen Ikterus paroxysmal auftretende Urobilin bzw. Stercobilin in Blut und Harn nicht erst aus dem Darm resorbiert und daher nicht enterogen sein. So kommen wir zu dem Schluß, daß die auffallend rasche Vermehrung des Stercobilins bei hämoglobinurischen Krisen wohl kaum der Mitwirkung einer noch rascher sich vermehrenden Bakterienflora zu verdanken ist. Daher ist die Vorstellung von einer allein bakteriellen Bildung des Stercobilins abzulehnen.

Die hämolytische paroxysmale Urobilinurie gab Anlaß zu der Auffassung, daß hier die Urobilinbildung nicht über die Zwischenstufe des Bilirubins verliefe. Salén lehnt sie ab mit der Begründung, daß auch in den Fällen schlagartig einsetzender Urobilinurie eine Hyperbilirubinämie dieser vorauszugehen pflegt.

Wir greifen zurück auf die Angaben über eine andere als bakterielle Bildung von Urobilin. Die durch breite Diskussion häufig erörterte Frage ist allerdings die nach dem Ort der Gallenfarbstoffbildung, worunter aber so gut wie in allen Abhandlungen Bilirubinbildung verstanden wird. Daher werden in Diskussion und Bearbeitung dieses Problems nur wenige Befunde angetroffen, welche unmittelbar oder mittelbar Beziehung zu unserer Fragestellung haben.

Eine zusammenfassende Darstellung der Urobilinogenie erschien von Fischler. Die darin enthaltenen diesbezüglichen Betrachtungen und Ergebnisse müssen daher kurz zitiert werden.

Ausgehend von der Tatsache, daß der Harn normalerweise immer nur Spuren bzw. überhaupt kein Urobilin enthält, suchte Fischler zu beweisen, daß es die normale Funktion der Leber ist, welche den Übertritt von Urobilin ins Blut verhindert. Aus Versuchen am Gallenfistelhund, bei welchem die durch Choledochusunterbindung herbeigeführte Urobilinfreiheit der Galle durch enterale Zufuhr von Galle wieder aufgehoben wurde, folgerte er, daß normalerweise die Leber das im Darm resorbierte Urobilin bzw. Urobilinogen quantitativ aufnimmt und zu einem Teil mit der Galle wieder ausscheidet, zu einem anderen Teil vielleicht für die Resynthese von Bilirubin verwendet oder es zerstört.

Die Resynthese in der Leber wurde wahrscheinlich durch den von Mc. Master und Elman aufgeklärten Zusammenhang, daß Bilirubin oder Urobilin, in reiner Lösung oder in Galle, ins Duodenum von Gallenfistelhunden eingeführt eine Erhöhung der gesamten Bilirubinexkretion der Leber bewirken. Zuerst wurde von Brugsch und Kawashima die Resynthese von Bilirubin aus Urobilin diskutiert, weil nach subcutaner Injektion von Urobilin eine Vermehrung des Farbstoffgehalts der Fistelgalle eintrat, woraus auf eine Oxydation von Urobilin zu Bilirubin geschlossen wurde. Winternitz zeigte in Übereinstimmung mit Lepehne, daß normale Galle nur Spuren von Urobilinogen enthält. Er folgert daraus, daß resorbiertes Urobilinogen in der gesunden Leber in Bilirubin zurückverwandelt wird, da ja mit dem Harn normalerweise nur eine geringe Menge bzw. gar kein Urobilinogen ausgeschieden wird. Jedoch ist eine Dehydrierung, besonders der Äthylgruppen des Urobilins bzw. Urobilinogens zu den Vinylgruppen des Bilirubins unwahrscheinlich.

Als weitere Funktion des Urobilins wäre noch seine Wirkung auf die Erythropoese zu untersuchen. Die erythropoetische Wirkung des Bilirubins ist ja nach den Arbeiten von Zih, Verzár, v. Jeney ziemlich sichergestellt. Nach Verzár soll Mesobilirubinogen die gleiche Wirkung haben. Somit erscheint der erythropoetische Effekt nicht allein einem Gallenfarbstoff eigen.

Zur Frage der hepatalen Urobilinzerstörung sind neuerdings zwei Beiträge geliefert worden. Felix und Moebus haben die Frage unter Zugrundelegung der Fischlerschen Anschauung zu klären versucht durch Umsetzung von chemisch reinem Urobilinogen IX α, das ist Mesobilirubinogen, mit Leberbrei. Sie stellten fest, daß nur bei Sauerstoffanwesenheit und optimal bei neutraler Reaktion das Urobilinogen verändert wird, wahrscheinlich durch fermentative oxydierende Aufspaltung. Urobilin sowie Bilirubin oder ein anderer diazopositiver Gallenfarbstoff entstehen hierbei nicht. Im Gegensatz dazu verneint Oshima die sogenannte urobilinzerstörende oder -fixierende Eigenschaft des Lebergewebes auf Grund des Befundes, daß parenteral zugeführtes Urobilin spätestens in einer halben Stunde beinahe quantitativ mit der Galle als

Urobilinogen ausgeschieden ist. Nur bei sehr hoher, die Ausscheidungsfähigkeit der Leber übersteigender Blutkonzentration an Urobilin würde dieses durch die Niere ausgeschieden.

Bei teilweiser Ausschaltung der Leber durch Umleitung des Pfortaderbluts in einer Eckschen Fistel tritt bereits Urobilin, welches nun nicht mehr in der Leber zurückgehalten wird, in den Harn über. Bei weitergehender Ausschaltung der Leberfunktion durch Phosphorvergiftung oder Fischlers sogenannte glykoprive Intoxikation wird die Urobilinurie erheblich. Es gelang ihm an Gallenblasenfisteltieren mit urobilinfreier Galle, welche allerdings mit dem Kot immer eine kleine Menge wohl aus dem Serumbilirubin stammenden Urobilins ausschieden, eine starke Urobilinausscheidung in der Galle zu erzeugen auf dem Weg einer kombinierten Phosphor-Amylalkohol-Vergiftung. Durchsichtiger ist folgender Nachweis einer hepatischen Urobilinkörperbildung. Eine durch intravenöse Zufuhr von viel Wasser erzeugte Hämoglobinämie bewirkte eine erhebliche Urobilinausscheidung in der vorher urobilinfreien Fistelgalle. Daß hier wirklich eine Verarbeitung des Überangebotes an Hämoglobin vorliegt und nicht etwa eine durch die parenterale Wasserzufuhr gesetzte Störung unbekannter Art die Urobilinvermehrung zur Folge hatte, beweist das Abklingen dieser beim Aufhören der Hämoglobinämie. Die Mitwirkung von Bakterien innerhalb der Gallenwege wird unwahrscheinlich dadurch, daß der gleiche Effekt der Urobilinvermehrung sowohl durch eine Giftschädigung als durch einen, wenn auch gesteigerten, physiologischen Vorgang, nämlich den Abbau gelösten Hämoglobins hervorgerufen wird.

Einen weiteren Beweis für die extraintestinale Urobilinentstehung erblickt Fischler in den Folgen der glykopriven Intoxikation von Kaninchen durch Hunger oder Phlorrhizin. Ihre auf diese Weise funktionell überbeanspruchte und daher geschädigte Leber muß das im Harn reichlich ausgeschiedene Urobilin selbst gebildet haben, da nach Unterbindung des Ductus choledochus der Zufluß von Gallenfarbstoff in den Darm vermieden und eine bakterielle Mitwirkung in den Gallenwegen durch Nichtanlegung einer Gallenfistel ausgeschlossen wurde. Einen Beitrag gegen die Lehre von der ausschließlich enterogenen Urobilinurie erblickt Fischler in der klinischen Beobachtung, daß oft eine Diskrepanz in der Urobilinausscheidung zwischen Harn und Stuhl vorliegt, welche ja, intestinale Bildung vorausgesetzt, gleichsinnig steigen oder fallen sollte. Auf Grund dieser Beobachtungen kommt Fischler zu dem Schluß, daß unter besonderen und seltenen Verhältnissen die Leber zur Produktion von Urobilin fähig sei. Erst besondere Bedingungen sollen die Leberzelle befähigen ihre Affinität und Reaktionsweise bezüglich Umwandlung und Zerstörung dem Urobilin gegenüber zu verändern. Die Kombination einer entero-hepatogenen Theorie entspricht weitestgehend den beobachteten Tatsachen. Außer zu Leber und Darm habe jedoch der Urobilinkörperwechsel zu keinem Organ oder Gewebe Beziehungen. Eine Bestätigung dieser Abgrenzung wird von Fischler erblickt in dem Befund Magnus-Levys; nur die Leber bildet bei der stark reduzierend wirkenden Autolyse reichlich Urobilin, auch bei antiseptischem Verfahren.

Ein Überblick über die einschlägigen Arbeiten zeigt, daß die besonderen Bedingungen, welche die Leber zur Urobilinproduktion veranlassen, nicht so seltene sind. Was zunächst die Anwesenheit des Urobilins in der nichtinfizierten tierischen und menschlichen Leber betrifft, so liegen darüber zahlreiche Mit-

teilungen vor. Von Meyer und Heinelt wird Urobilin als normaler Bestandteil der Duodenalsondengalle und der frischen Leichengalle bezeichnet. Weiss äußert sich in gleicher Weise; er findet den Gehalt der Sondengalle relativ geringer als den der postmortal gewonnenen Galle. Er bestätigt den Urobilingehalt der Galle als physiologisch vorhanden wie ihn schon Kimura auf Grund seiner Befunde in der v. Müllerschen Klinik fand. Allerdings sah Kimura kein Urobilin in der Obduktionsgalle nach länger bestehendem Choledochusverschluß. Nach Strauss und Hahn ist Urobilin ein normaler Bestandteil der ins Duodenum ausgeschiedenen Galle. Adler erhielt anläßlich einer Gallenfisteloperation in zwei Fällen eine sterile Galle mit außerordentlich hohem Urobilingehalt. Für die hepatale Bildung dieses Urobilins spricht das fast völlige Fehlen des Urobilins in Harn und Stuhl dieser Patienten. Winternitz prüfte nach hämolytischen Anfällen die mit der Duodenalsonde erhaltene Galle auf ihren Gehalt an Bilirubin und Urobilin. Beide Farbstoffe waren nach dem Anfall vermehrt, was wieder den Verdacht auf einen hepatalen Prozeß erweckt. Allerdings soll nach McMaster und Elman schon in den oberen Gallenwegen ein bakterieller Prozeß möglich sein; jedoch lehnen auch sie die Möglichkeit der Urobilinbildung durch Lebergewebe nicht ganz ab. Den Fall einer bedeutenden Urobilinurie bei seit längerer Zeit bestehender Acholie teilt Hoffmann mit.

Für vorstehende Fälle mit Ausnahme des zuletzt angeführten besteht durchaus die Möglichkeit der Wiederausscheidung des aus dem Darm resorbierten und mit dem Pfortaderblut der Leber zugeführten Urobilinogens. Diese Quelle für das von der Leber ausgeschiedene Urobilin ist aber noch nicht vorhanden im Organismus des Neugeborenen, welcher ja mangels einer Darmflora Urobilin gemäß der enterogenen Theorie nicht erzeugen könnte. Als erster benutzte diese natürlichen Versuchsbedingungen Passini. Im Gallenblaseninhalt einiger, noch nicht der Fäulnis anheimgefallener, Neugeborener fand sich Urobilin neben Bilirubin. Im Meconium nachgewiesen wurde Urobilin in zahlreichen Fällen von Goldschmidt-Schulhoff und Adler. In Harn und Stuhl von Neugeborenen stellten sie in $^3/_4$ der untersuchten Fälle Urobilin fest. Winternitz bestätigte sogar in allen beobachteten Fällen, bei welchen die Keimfreiheit des untersuchten Materials besonders betont ist, die Anwesenheit von Urobilin im Harn sowie im Meconium. Das Dogma von der intestinalen Urobilinogenie veranlaßt ihn diesen Widerspruch durch eine Hilfstheorie von der diaplacentaren Urobilinwanderung zu beseitigen. Diese ist aber wenig wahrscheinlich, wenn bei der Untersuchung auf die gleichzeitige Anwesenheit von Urobilin im Serum von Mutter und Kind diese nur in 10% der untersuchten Fälle bestätigt werden konnte. Bemerkenswert ist besonders Adlers Befund von der Urobilinurie Neugeborener trotz der noch am fünften Lebenstag vermißten Urobilinausscheidung im Stuhl, geradezu ein Beweis für die abakterielle Urobilinogenie. Royer bezeichnet darüber hinaus die Urobilinurie des Neugeborenen als normal. Er stellt sie fast immer auch bei fehlendem Stuhlurobilin fest. Der Stuhl ikterischer Neugeborener ist urobilinhaltig. In der Leber Neugeborener wies er Urobilin nach. F. v. Müller bestritt dagegen die Urobilinogenurie Neugeborener.

Wenn auch nicht in allen diesen Fällen von einem gleichzeitig bestehenden Icterus neonatorum berichtet wird, so wird die Vorstellung eines übermäßigen Angebots von Bilirubin als Quelle für das nicht intestinal entstehende Urobilin erleichtert durch die Feststellung von Anselmino und Hoffmann, daß das

Neugeborene in der ersten Lebenszeit Hämoglobin in einer Menge bis 1% seines Körpergewichts abbauen muß. Die Urobilinurie bei fehlender Ausscheidung durch den Darm ist also bei der starken Bilirubinbelastung der Leber wohl verständlich gemäß ADLERs Vorstellung und eine Stütze für die von ihm geforderte Urobilinbildung in der Galle (s. unten).

Einige Beiträge, die im Sinne einer direkten Überführung von Hämoglobin in Urobilinkörper mit Überspringen der Zwischenstufe des Bilirubins gedeutet werden können, liefert OSHIMA. Nach intravenöser Injektion von Hämoglobinlösung oder hämolysierendem Gift wird schon eine Stunde später Urobilin und Vermehrung des Bilirubins in der Galle beobachtet. Bemerkenswert hierbei ist, daß der Höhepunkt der Urobilinausschwemmung vor dem der Bilirubinvermehrung liegt. Aus diesem Grund und da während des Versuchs Gallenfarbstoff nicht in den Darm gelangen konnte, kann hier auf direkte Überführung des Blutfarbstoffs in Urobilin geschlossen werden. Die Lokalisierung dieses Prozesses wird dadurch erkannt, daß die intraportale Injektion des Blutfarbstoffs den Effekt verstärkt, die funktionelle Beeinträchtigung der Leber ihn herabmindert. Wenn es erlaubt ist, in der Blockierung des reticuloendothelialen Systems mit corpusculären Farbstoffen einen funktionellen Anreiz für dasselbe zu erblicken — ASCHOFF hält die Steigerung der Fermentausscheidung und anderer Fähigkeiten der Reticuloendothelzellen durch gleichzeitige Erschöpfung ihrer phagocytären Kapazität für möglich auf Grund zahlreicher Erfahrungen auch anderer Autoren (vgl. ERNST und FÖRSTER) —, so würde auch die hierdurch hervorgerufene Urobilinausscheidung in der vermehrt sezernierten Galle sowie im Harn des Kaninchens nach OSHIMA als eine, hier sicherlich abakterielle, Urobilinproduktion des RES. der Leber aufzufassen sein. Eindrucksvoll ist in diesem Versuch das Verhältnis 1 : 10 des Urobilins zu seiner Leukoverbindung in der Galle.

Eine mehr physiologische funktionelle Belastung der Leber benutzten ADLER und BREHM. Bei Verabreichung von Traubenzucker mit großen Dosen Insulin scheidet der Hund in der sterilen, vorher urobilinfreien Fistelgalle nun Urobilin aus. LOEB bestätigte die nach Zuckerbelastung auftretende Urobilinogenurie beim Menschen. Die gleiche Beobachtung machte FISCHLER am Kaninchen, bei welchem durch Choledochusunterbindung die intestinale Urobilinogenie eliminiert war. Bemerkenswert ist seine Feststellung, daß Leberbelastung durch glykoprive Intoxikation ebenfalls Urobilinausscheidung in der Galle zur Folge hatte. Das würde also bedeuten, daß die hepatale Urobilinogenie nicht von der Leberzelle geleistet wird, weil ja eine entgegengesetzt gerichtete Schädigung derselben wahrscheinlich nicht den gleichen Effekt haben kann. Damit ist ein Hinweis auf die Beteiligung der KUPFFERschen Sternzellen gegeben.

ADLER zieht aus seinen Befunden den gleichen Schluß wie FISCHLER mit einigen Ergänzungen: Wenn aus irgendeinem Grund der Abtransport des Gallenfarbstoffs durch die Galle beeinträchtigt ist, so tritt er in den großen Kreislauf über und von dort in den Harn oder die Gewebe. Daneben kommt für die Ausscheidung des Gallenfarbstoffs noch in Betracht die Umwandlung von schwer diffusiblem Bilirubin in leicht diffundierendes Urobilin bzw. Urobilinogen. Bei vermehrter Produktion von Gallenfarbstoff, wie bei hämolytischen Prozessen, wird zunächst die Galle stark mit Farbstoffen beladen. Kann die Leber die Überproduktion nicht mehr bewältigen, so setzt bereits vermehrte Urobilinogenbildung in der Galle ein. Es besteht also einerseits eine normale intestinale

Urobilinogenie sowie pathologische cholangitische Urobilinogenie, beide mit bakterieller Reduktion des Bilirubins; andererseits die Möglichkeit eines hepatogenen Ursprungs des Urobilins. Ob die hepatische Urobilinbildung cellulärer oder humoraler Natur ist, ist unentschieden. Wird nun die Leber überdies in ihrer Funktion geschädigt, so tritt das vermehrt sezernierte Urobilin — als leicht diffusibel gegenüber Bilirubin — ins Blut und erscheint im Harn. Im weiteren Verlauf dieses Prozesses beginnt Bilirubin ins Blut überzutreten, erst als direkt, später als indirekt reagierendes. In Einklang hiermit ist Adlers Feststellung, daß es eine unmittelbare Abhängigkeit des Harnurobilins vom Blutbilirubin nicht gibt. So beobachtete er bei Lebermetastasen hochgradige Urobilinurie ohne Bilirubinvermehrung im Serum. Eine Relation zwischen beiden Werten vermißt auch Hughes. Adlers Vorstellung vom Zustandekommen der Urobilinurie hat eine Stütze in dem schon früh von H. Fischer und Meyer-Betz erhobenen Befund, daß per os eingeführtes Mesobilirubinogen mit dem Harn wieder ausgeschieden wird, und zwar bei Leberkranken vollkommener als bei Lebergesunden. Übereinstimmend damit fanden H. Fischer und Halbach nach Zufuhr von einem Gramm Bilirubin in vier aufeinanderfolgenden Tagen eine geringgradige, über drei Wochen anhaltende Urobilinurie und Urobilinogenurie. Die in diesem Selbstversuch früh auftretende Bilirubinurie würde sich durch die, leider nicht kontrollierte, aber zweifellos einsetzende Bilirubinämie erklären, welche ja bei Zufuhr von krystallisiertem Bilirubin von anderer Art sein muß als die physiologische Bilirubinämie, die Adler in seinen Mechanismus der Urobilinurie einschaltet.

Den jüngsten exakten Befund einer Urobilinbelastung verdanken wir Watson. Bei intravenöser oder intramuskulärer Injektion von 50 mg krystallisiertem Stercobilin erscheint dieses nach zwei Stunden im Harn als Leukoverbindung, ein neuer Beweis für das Vorkommen des Stercobilins im Harn, da eine Umwandlung in Urobilinogen IX α unwahrscheinlich ist. Intestinale Prozesse sind ausgeschlossen durch den gleichen Ausfall des Versuchs bei vollständigem Choledochusverschluß, totaler Acholie und Anurobilinurie. Eine kleine Menge des injizierten Stercobilins wird unverändert im Harn als solches ausgeschieden, die Hauptmenge, über die Hälfte, wird retiniert und auch im Stuhl nicht ausgeschieden. Während der Gesunde für gewöhnlich ohne Urobilinurie ist, scheidet er nach Injektion von 50 mg Stercobilin 2—5 mg desselben im Harn aus, der Leberkranke bis zu 32 mg. Die Ausscheidung ist nach acht Stunden beendet, verlängert bei Niereninsuffizienz. Die hier festgestellte Retention wurde schon von Royer beobachtet. Nach intravenöser Injektion von allerdings nichtkrystallisiertem Stuhlurobilin, also wahrscheinlich Stercobilin, stellte er dessen Anhäufung in Leber, Niere, Muskel sowie in Zellen des RES. fest.

Die Hunger-Urobilinurie (Adler und Sachs, Hildebrandt) kann mit der enterogenen Theorie allein nicht erklärt werden. Denn die im Hunger verringerte Gallensekretion sollte im Gegenteil eine Verminderung des Bilirubins im Darm zur Folge haben und die Darmentleerung eine Herabsetzung der Bakterienflora bewirken. Eine funktionelle Leberstörung durch Hunger entspricht auch in etwa der glykopriven Intoxikation Fischlers. Die Hunger-Urobilinurie ist also mit der Adlerschen Theorie in gutem Einklang. Vielleicht können auch die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Urobilinurie, Flüssigkeitszufuhr

und Urobilinurie in ihrem Sinn erklärt werden. BANG führt die Provokation der Urobilinurie durch kohlehydratarme Kost sowie Natriumbicarbonat auf eine Leberschädigung zurück. Zur cholangitischen Urobilinurie wäre noch ein Befund FRANKEs in Beziehung zu bringen. Nach wenige Stunden dauernder Gallenstauung stellt er eine Vermehrung des Biliverdins auf Kosten des Bilirubins in der Galle fest. Die Oxydationsreaktion verlegt er in die tieferen Gallenwege und Gallenblase, d.h. also, mit der Oxydation des Bilirubins könnte seine Reduktion zu Urobilin gekoppelt sein.

Die Beteiligung der Leber an der Urobilinogenie versuchten DYMSCHITZ und FRENCKELL zu beweisen mit Hilfe der Fluorescenzprüfung von Organvenenblut. Sie stellten dabei eine intensive Fluorescenz des Blutserums in den Lebervenen fest gegenüber einer schwächeren in der Pfortader. Diese Differenz änderte sich nicht nach Unterbindung des Ductus choledochus. Sogar nach Unterbindung der Pfortader blieb die Fluorescenz im Lebervenenblut relativ noch höher als in anderen Organvenen. Die Autoren übernehmen daher die FISCHLERsche Anschauung von der Beteiligung der Leber an der Urobilinogenie.

Eine Beeinträchtigung der Beweiskraft des MÜLLERschen Versuchs der peroralen Zufuhr von Galle mit dem Effekt der Urobilinausscheidung erblicken WALZEL und WELTMANN in der Beobachtung eines Falls mit operativ angelegter Gallenfistel beim Menschen. Die steril aufgefangene, reichlich sezernierte Galle war urobilinfrei, ebenso das Blut, während Stuhl und Harn Urobilin enthielten. Perorale Zufuhr weder von eigener bilirubinhaltiger Galle noch von 100 mg Bilirubin konnte eine Erhöhung der Urobilinurie bewirken. Die Einverleibung von 250 ccm Schweinegalle hatte starke Urobilinogenurie zur Folge, aber nur, weil sie nativ urobilinogenhaltig war.

BILLI, HEILMEYER und PFOTENHAUER treten ein für die ausschließlich intestinale Urobilinbildung, weil nach vollständiger Exenterierung des Tiers das Urobilin restlos aus dem Harn verschwindet und auch nach Injektion von Lackblut und Hämin nicht wieder erscheint. Aber gestattet dieser ausgedehnte Eingriff diesen unbedingten Schluß? Wird nicht vielleicht die Funktion der Leber verändert durch Fehlen des Portalkreislaufs, welcher ja bei der ECKschen Fistel teilweise noch erhalten ist? Und die beobachtete, der Exenterierung folgende starke Bilirubinurie schließt ja nach ADLER die Urobilinurie bis zu einem gewissen Grade aus. Das Fehlen der Urobilinurie bei bestehender Bilirubinurie beweist unter diesen Verhältnissen nichts gegen die Existenz einer hepatischen Urobilinsynthese. Schließlich ist ein Hinweis gegen oder für die Mitwirkung der Darmflora bei der Urobilinogenie das Resultat von Versuchen eben diese Darmflora zu entfernen oder einzuschränken. DYMSCHITZ und FRENKKELL konnten nach Abführung und Diät eine Veränderung des Urobilingehalts der Organvenen nicht feststellen. Dagegen fanden SALÉN und ENOCKSON als Vertreter der enterogenen Theorie nach Abführung und Darmspülung erwartungsgemäß ein Absinken des Harnurobilins bei hämolytischem Ikterus. HEILMEYER beobachtete dabei keine Verminderung des Harnurobilins. Er verwirft die Methode zur Entscheidung der Frage „enterogen oder nichtenterogen", weil auch Indican, welches bestimmt bei Darmfäulnis entsteht, unvermindert im Harn ausgeschieden wird nach Darmreinigung.

c) Stercobilinbildung bei hämolytischen Krankheiten.

Hinweise auf die Stercobilinogenie finden wir im Geschehen der hämolytischen Krankheiten. Ist es allein die gesteigerte Hämolyse, welche beim hämolytischen Ikterus und der perniziösen Anämie die Vermehrung des ausgeschiedenen Stercobilins zur Folge hat, oder ist diese Vermehrung auf eine Abartung des normalen Blutfarbstoffabbaus zurückzuführen? In diesem letzteren Sinn gibt Ohno seine Erklärung des hämolytischen Ikterus als Leberzellschädigung vereint mit gesteigerter Hämolyse. Die Leberzelle ist nicht fähig, das in den Kupfferschen Sternzellen gebildete Bilirubin aufzunehmen und in die Gallencapillaren auszuscheiden. Diese Insuffizienz äußert sich im Auftreten des indirekt reagierenden Bilirubins im Blut, ein von vielen Autoren erhobener Befund. Soweit ist diese Definition nur eine Erklärung der Aschoffschen These, daß es der Durchgang durch die Leberzelle ist, der Bilirubin I in Bilirubin II verwandelt. Betrachten wir das weitere Schicksal des Bilirubins nach der Adlerschen Vorstellung, so wäre es eben hier die obenerwähnte Leberzellschädigung, welche bei verminderter Ausscheidungsfähigkeit des Bilirubins durch die Galle die Umwandlung in Stercobilin veranlassen soll. Der Gehalt der Duodenalgalle an Urobilinogen ist ja bei hämolytischem Ikterus gegenüber normal wesentlich erhöht. Für die Entstehung und den Weg des Stercobilins der Faeces würde sich hier die Adlersche Anschauung mit der von Ohno vereinbaren. Aber einen Hinweis auf genaue Lokalisation und Art und Weise der Stercobilinsynthese in der Leber geben uns diese Erklärungen nicht. Als Ursache der obengenannten Leberzellschädigung betrachtet Rich eine Anoxämie infolge Mangels an Hämoglobin. Sauerstoffmangel kann allerdings die Reduktion zum Stercobilin nur fördern.

Da nach Eppinger die morphologische Untersuchung einen gleichzeitig gesteigerten Blutaufbau neben dem Abbau erkennen läßt, so wäre dem Stercobilin für die Resynthese des Blutfarbstoffs vielleicht eine besondere Rolle einzuräumen. Aus der Gegenüberstellung des Modus der Blutfarbstoffzerstörung bei hämolytischem Ikterus mit dem bei perniziöser Anämie, wie er von Eppinger durchgeführt wird, könnten Schlüsse gezogen werden auf den Ort der Stercobilinbildung. Die für die Perniciosa typische, bei hämolytischem Ikterus trotz dem noch größeren Blutuntergang fehlende Hämosiderose der Leber faßt Eppinger als durch das gestörte Wechselspiel zwischen Kupfferschen Sternzellen und Leberparenchym bedingt auf. Wollte man durch diese Störung die höhere Stercobilinausscheidung des hämolytischen Ikterus erklären, so wäre das auch ein Hinweis auf die celluläre Natur der Stercobilinogenie. Beziehungen zwischen Abbau des Hämoglobinmoleküls und dem Castle-Prinzip sind nach Eppinger noch nicht erkennbar.

Die Hämochromatose als Störung des Blutfarbstoffabbaus weist keinerlei Beziehungen zu den Gallenfarbstoffen auf, weil übereinstimmend nach Eppinger, Kühl, Bork Erhöhung des Blutzerfalls nicht ihre Ursache ist, sondern diese in einem anders gerichteten Abbau des Hämoglobinmoleküls zu eisenhaltigen sowie eisenfreien Farbstoffen, den Porphyrinen, gesehen wird.

Lepel will mit Hilfe hämolytisch wirkender Organextrakte beweisen, daß der hämolytische Ikterus eine Systemerkrankung des RES. ist und trifft damit die Definition Eppingers: Eine Erkrankung des gesamten RES., also des blutzerstörenden Apparates wie auch des blutbereitenden, im Sinn einer pathologisch gesteigerten Überfunktion.

Bei der Polycythämie wird von Eppinger, Adler, Paschkis, Watson eine im Verhältnis zur großen Blutmenge kleine Urobilinausscheidung im Stuhl festgestellt, ebenso das Fehlen von Urobilin im Harn. Die Blutzerstörung erscheint nicht vermehrt, wenn man den Blutmauserungsindex, das ist die Relation zwischen ausgeschiedenem Urobilin und Hämoglobinbestand, bestimmt (Paschkis, Otto und Heilmeyer). Damit stimmt überein die Verminderung der Zahl der Kupfferschen Sternzellen in der Leber, welche außerdem nicht die Kennzeichen einer gesteigerten blutzerstörenden Tätigkeit aufweisen, nicht vergrößert und nicht pigmentführend sind. Für die nicht gesteigerte Blutzerstörung spricht weiterhin die Verarmung der Milzpulpa an Erythrocyten, sowie fehlende Hämosiderose der Milz (Eppinger). Die Gegenüberstellung dieses Bildes mit dem bei hämolytischem Ikterus — Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen mit erhöhter Aktivität — weist wiederum hin auf die besondere Aufgabe des RES. beim Abbau des hämolysierten Bluts, in welchem der Abbau zu Stercobilin irgendwie einbegriffen sein dürfte.

Aus dem Effekt der Splenektomie bei hämolytischem Ikterus können Schlüsse auf den Ort der Stercobilinbildung nicht gezogen werden. Singer fand eine inkonstante Verminderung des Stuhlurobilins nach Splenektomie. Der Streit der Meinungen geht hier um die sog. aktive oder passive Milzhämolyse, wobei die Beobachtungen sich auf das Bilirubin in Milz, Leber und RES. richteten. Eine von Scholderer gemachte Feststellung schließt die alleinige Beteiligung der Milz bei der Urobilinbildung aus, vorausgesetzt, daß der Abbau des Bilirubins nur in dieser Richtung verläuft. Intravenös gegebenes Bilirubin verschwindet nämlich beim Kaninchen sehr rasch aus der Blutbahn, auch nach Entfernung der Milz. Dagegen bleibt es im Blut erhalten nach Eventeration mit gleichzeitigem Ausschluß der Leber aus dem Kreislauf.

6. Urobilinähnliche Farbstoffe im Blutfarbstoffwechsel.

Die Forschung und Diskussion über den Ort der Gallenfarbstoffbildung, d. h. Bilirubinbildung, berührt nirgends das Problem der Urobilinogenie, mit einer Ausnahme. Enderlen, Thannhauser und Jenke fanden, daß das Serum der Hunde, welchen nach Mann und Magath die Leber exstirpiert war, auffallend gelbrot gefärbt war, jedoch den hiernach vermuteten hohen Gehalt an Bilirubin nicht aufwies. Sie glauben die Gelbfärbung des Serums, welches nicht mehr als eine Einheit Bilirubin enthielt, auf einen anderen unbekannten Farbstoff beziehen zu müssen. Enderlen versuchte diesen Farbstoff, der nicht mit dem Diazoreagens kuppelt, zu isolieren. Das von H. Fischer und Reindel geprüfte Verhalten dieses gelbroten Farbstoffs — seine leichte Löslichkeit in Chloroform, nur die aus stark salzsaurer Lösung mögliche Überführung in Äther, große Alkalilöslichkeit und vor allem das fehlende Kupplungsvermögen mit Diazobenzolchlorid, welches sonst den meisten bekannten Gallenfarbstoffen eigen ist — erinnert an Stercobilin und Urobilin IX α. Auch für Stercobilin ist ein, wahrscheinlich oxydatives, Ausbleichen in Chloroformlösung beobachtet. Das Spektrum der ätherischen Lösung hat zwei verwaschene Banden, deren eine sich mit der allerdings einzigen des Stercobilins und Urobilins IX α bei 490 mμ deckt. Die geringe Menge des erhaltenen Farbstoffs gestattete nicht seine Krystallisation. Die Entdecker nannten ihn Xanthorubin.

Gleichzeitig stellten Melchior, Rosenthal und Licht fest, daß „der nach Hepatektomie beim Hund im Kreislauf auftretende gelbe Farbstoff nicht ausschließlich sich aus Gallenfarbstoff zusammensetzt, sondern ein Gemisch darstellt aus Bilirubin und anderen gelben Körpern, über deren Natur wir vorläufig nichts Sicheres aussagen können". Die Autoren heben das Fehlen der Kupplungsreaktion mit Diazoniumsalzen hervor. Sie erinnern an ähnliche von ihnen beobachtete Unstimmigkeiten zwischen der Farbe des Bluts nach Milzdurchströmung und seinem Bilirubingehalt laut Diazoreaktion.

Einen rotgelben Farbstoff, nichtidentisch mit Bilirubin, beschreiben Ernst und Hallay anläßlich ihrer Studien über die fermentative Gallenfarbstoffbildung. Er entsteht beim Zusammenbringen von Blut mit Milzextrakt bei Körpertemperatur. Der fermentative Charakter der Bildung dieses Farbstoffs wird wahrscheinlich gemacht durch die Bildungshemmung durch Antiseptica. Mit Sicherheit wurde der neue Farbstoff in den beschriebenen Fällen extrahepatisch gebildet; besonders weil die Gelbfärbung des Serums erst einige Stunden nach der Entfernung der Leber beobachtet wird. Die gleichzeitig ausgeführte Eventeration schließt auch seine intestinale Entstehungsmöglichkeit aus.

Einen klinischen Hinweis auf Xanthorubin gibt Schally. In einem Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie mit hämolytischem Ikterus vom Typus Marchiafava-Micheli wird im Anfall nicht die obligate Erhöhung des Serumbilirubins erreicht, obwohl die ikterische Verfärbung der Haut bedeutend ist. Neben anderen Möglichkeiten des gestörten Blutfarbstoffabbaus in diesem Fall wird auch die des Abbaus von Hämoglobin zu Xanthorubin erwogen.

Bei der experimentellen Beeinflussung des Bilirubinwechsels des Hundes durch Hemmung der Funktion des aktiven Mesenchyms mit Thoriumdioxyd, welches ohne primäres Zellgift zu sein nur im engeren RES. gespeichert werden soll, fand Held eine Oxydationshemmung, angezeigt durch Ausscheidung von Bilirubin in der Fistelgalle statt wie zuvor Biliverdin. Späterhin wird ein bräunliches Pigment ausgeschieden ohne Kupplungsvermögen mit Diazoreagens. Dieser Farbstoff ließ sich auch im Serum und in den Zellen des RES. nachweisen. Angenommen, es handle sich bei dem braunen Farbstoff um Urobilin, so ist die Deutung schwierig. Es würde also die Bildung des Bilirubins im RES. zurückgedrängt zugunsten der Urobilinsynthese oder, was wahrscheinlicher ist, es wird die Reduktionswirkung im RES. erhöht, kenntlich auch an der Verschiebung des Gleichgewichts Bilirubin-Biliverdin zum stärker reduzierten Farbstoff und so die Bildung des wasserstoffreichen Urobilins gefördert.

„Über die Bildung eines gelben Farbstoffs in Gewebskulturen" berichten Doljanski und Koch. In den flüssigen Nährmedien der Kulturen von Milz, Bindegewebe und besonders gut von Leber wird aus zugesetztem Hämoglobin außer Methämoglobin ein Farbstoff gebildet, dessen beschriebene Eigenschaften mit Ausnahme der anscheinend leichten Löslichkeit in Äther denen des Stercobilins und Urobilins IX α sehr nahe stehen. Vor allem das fehlende Diazokupplungsvermögen und die Banden bei 550—535 mμ und 510—480 mμ sind die gleichen wie bei Xanthorubin. In Berührung mit der Nährflüssigkeit allein findet die Bildung des Farbstoffs nicht statt. Sie scheint also nur von lebenden Zellen besorgt werden zu können.

Früher hatte Rich in lebenden Gewebskulturen, welche phagocytäre Elemente irgendeines Gewebes mesodermaler Herkunft enthielten, die Einverleibung der

Erythrocyten und Aufspaltung des Hämoglobins in einen eisenhaltigen Anteil und einen eisenfreien Gallenfarbstoff mikroskopisch beobachtet. Während der Gallenfarbstoff schließlich in Hämatoidinkrystallen oder amorph als Biliverdin erschien, beherbergten die Freßzellen einen Farbstoff, welcher weder Eisen- noch Gallenfarbstoffreaktion zeigte, weswegen Rich ihn für eine Zwischenstufe auf dem Weg des Hämoglobinabbaus zu Bilirubin hält. Diese Stellung wird zwar dem Urobilin nicht zuerkannt, aber wahrscheinlich handelt es sich auch hier um solches. Denn eisenhaltiges Pigment wird ausgeschlossen, und andere gelbrote Farbstoffe ohne Gallenfarbstoffreaktion als Urobilin IX α und Stercobilin sind im Blutfarbstoffabbau bis jetzt nicht bekannt, abgesehen von der Gruppe des Urochroms. Die Beziehung zum RES. wird hervorgehoben durch den negativen Befund in Kulturen von ektodermaler sowie entodermaler Herkunft.

Nachdem zahlreiche Untersuchungen die engen Beziehungen der Urobilinbildung zum reticuloendothelialen Zellapparat dargetan haben, muß man sich fragen, ob sie des weiteren ein fermentativer Vorgang ist. Zur Beantwortung dieser Frage können allenfalls Parallelen zu den Verhältnissen bei der Bilirubinbildung gezogen werden. Experimentell ist sie nicht bearbeitet worden. Die Bilirubinbildung ist von Aschoff, v. Czike der Wirkung von Fermenten zugeschrieben worden, fußend auf der oft bestätigten Beobachtung Virchows vom Vorhandensein des Hämatoidins, das ist Bilirubins, in alten Blutextravasaten. Dagegen wird auf Grund von Studien an Gewebskulturen von Sümegi, Gsaba und v. Balogh die Mitwirkung eines Ferments abgelehnt und den Zellen des RES. allein die Fähigkeit der Bilirubinbildung zugeschrieben. Ernst und Hallay vermitteln, indem sie zwar die fermentative und bakterielle Genese des Bilirubins nicht nachweisen konnten, aber die intracelluläre Bilirubinbildung mit Hilfe von intracellulären Fermenten für möglich halten. Von den Autoren, welche in Gewebskulturen den unbekannten auf Stercobilin verdächtigen Farbstoff Xanthorubin erhielten, sahen Doljanski und Koch seine Bildung nicht als einen allein humoralen Vorgang, der ohne unmittelbare Beteiligung der Zellen ablaufen könnte. Ernst und Hallay dagegen sehen in der Bildung des unbekannten Farbstoffs einen fermentativen Prozeß, weil er durch Fermentgifte gehemmt wird.

Wenn auch diese spezielle Frage ungeklärt ist, so steht doch fest, daß das Xanthorubin aus Hämoglobin unter Mitwirkung von Zellen des RES. gebildet werden kann. Die Identität von Stercobilin und Xanthorubin vorausgesetzt, ergänzen diese Befunde die durch klinische Beobachtungen und im Tierexperiment gewonnene Einsicht.

Die zusammenfassende Betrachtung erlaubt die Frage: Besteht eine Gegensätzlichkeit der Urobiline in bezug auf ihre Genese, welche für Urobilin IX α eine intestinale, für Stercobilin eine reticuloendotheliale ist? — Die Beantwortung durch das Experiment wird erleichtert werden durch die Möglichkeit, zwischen Urobilin IX α und Stercobilin mit Hilfe der Polarimetrie zu unterscheiden.

Lebenslauf.

Sohn des Buchhändlers Ludwig Halbach, geboren am 2. Januar 1909 in Hörde in Westfalen, besuchte ich dort städtische Vorschule und Realgymnasium bis 1925. Nach im Süddeutschen Landerziehungsheim Schondorf-Ammersee 1927 bestandener Reifeprüfung und einem halben Jahr Handarbeit im Eisenhüttenwerk Hörde der Vereinigten Stahlwerke begann mein Studium der Chemie an der Technischen Hochschule München. Nach der Diplomhauptprüfung 1932 arbeitete ich unter Geh. Rat Prof. Dr. phil. et med. Hans Fischer in München physiologisch-chemisch und studierte die Medizin. 1935 erfolgte meine Promotion an der Technischen Hochschule München. 1936 legte ich die medizinische Vorprüfung ab und beendete 1938 das Studium der Medizin in München.